MONOGRAPHIE DE PRODUIT

LANTUS®

(insuline glargine [ADN recombiné])

Solution injectable de 100 U/mL

Code ATC : A10AE04
Antidiabétique

Analogue recombiné de l'insuline humaine à action prolongée

sanofi-aventis Canada Inc.
2905, place Louis R.-Renaud
Laval (Québec) H7V 0A3

Date d'approbation :
10 juillet 2015

N^{o} de contrôle de la présentation : 176776

Version s-a 14.0 datée 10 juillet 2015

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 3

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT 3
DESCRIPTION 3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE 3
CONTRE-INDICATIONS 4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 4
EFFETS INDÉSIRABLES 11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 18
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 19
SURDOSAGE 21
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE 22
STABILITÉ ET CONSERVATION 25
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION 26
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 27

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 28

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 28
ESSAIS CLINIQUES 29
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE 38
TOXICOLOGIE 39
RÉFÉRENCES 41

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR 44

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR 51

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR 58

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

LANTUS®

Insuline glargine (ADN recombiné)
Antidiabétique

Analogue recombiné de l'insuline humaine à action prolongée

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Sous-cutanée	Solution injectable dosée à 100 U/mL	Glycérine à 85 %, m-crésol, polysorbate 20 (fiole de 10 mL seulement), zinc et eau pour injection. Acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium pour ajuster le pH.

DESCRIPTION

LANTUS (insuline glargine injectable [ADN recombiné]) est un analogue recombiné de l'insuline humaine à action prolongée destiné à l'administration par voie parentérale comme agent hypoglycémiant. LANTUS est obtenu par recombinaison génétique *in vitro* à partir de la culture d'une souche de laboratoire d'*Escherichia coli* (K12) non pathogène.

L'insuline glargine se distingue de l'insuline humaine naturelle par la substitution de l'acide aminé asparagine par 1 glycine à la position 21 de la chaîne A et par l'ajout de 2 arginines à la partie terminale C de la chaîne B (voir la section RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES – Substance médicamenteuse).

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

LANTUS (insuline glargine injectable [ADN recombiné]) est un analogue de l'insuline humaine obtenu par recombinaison génétique pour administration uniquotidienne par voie sous-cutanée, indiqué dans le traitement des patients de plus de 17 ans atteints de diabète de type 1 ou de type 2 devant prendre de l'insuline basale (à action prolongée) afin de maîtriser leur glycémie.

LANTUS est aussi indiqué dans le traitement des enfants (> 6 ans) atteints de diabète de type 1 devant prendre de l'insuline basale (à action prolongée) afin de maîtriser leur glycémie.

CONTRE-INDICATIONS

LANTUS (insuline glargine injectable [ADN recombiné]) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients qui entrent dans la composition de ce produit ou de son contenant. Voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus courant d'un traitement par l'insuline, y compris LANTUS (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système endocrinien et métabolisme, Hypoglycémie). Comme pour toute autre insuline, le moment d'apparition de la réaction hypoglycémique peut varier selon la préparation d'insuline. La surveillance glycémique est recommandée pour tous les patients diabétiques.

Une réaction hypoglycémique ou hyperglycémique non corrigée peut provoquer une perte de conscience, le coma ou la mort.

Tout changement d'insuline doit se faire avec prudence et uniquement sous surveillance médicale.

L'administration de LANTUS par voie intraveineuse ou intramusculaire n'est pas indiquée. La durée d'action prolongée de l'insuline glargine dépend de son injection dans le tissu sous-cutané. L'administration intraveineuse de la dose usuelle sous-cutanée pourrait se solder par une hypoglycémie grave.

On ne doit pas mélanger LANTUS avec une autre insuline ni le diluer dans une autre solution. Le fait de diluer ou de mélanger LANTUS risque de troubler la solution et d'altérer de manière imprévisible la pharmacocinétique de même que la pharmacodynamie (p. ex., début d'action, atteinte du pic maximal) de LANTUS et/ou de l'insuline mélangée (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

On ne doit administrer l'insuline que si la solution est claire, incolore, qu'elle a l'aspect de l'eau et qu'aucune particule solide ne colle aux parois de la fiole ou de la cartouche (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Généralités

Comme dans le cas de toute autre préparation d'insuline, l'administration de LANTUS est sujette à une variabilité interindividuelle de la réponse en fonction du temps, mais aussi à une variabilité intra-individuelle selon le moment de l'administration, le taux d'absorption dépendant de l'apport sanguin, de la température et de l'activité physique.

L'hypokaliémie est l'un des effets indésirables cliniques possibles de toutes les insulines, particulièrement lorsqu'elles sont administrées par voie intraveineuse. Toutefois, LANTUS ne doit pas être administré par voie intraveineuse (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Administration). Si elle n'est pas soignée, l'hypokaliémie peut entraîner une paralysie respiratoire, une arythmie ventriculaire, voire la mort. Cet effet indésirable clinique possible est plus susceptible de survenir chez les patients qui présentent un risque d'hypokaliémie (p. ex., ceux qui prennent des médicaments pour faire baisser le taux de potassium), qui prennent des médicaments sensibles aux concentrations sériques de potassium ou qui présentent une déperdition potassique attribuable à diverses causes (p. ex., la diarrhée).

Les besoins en insuline peuvent varier en présence de stress ou de maladie, surtout si elle s'accompagne d'infection ou de fièvre.

L'insuline peut entraîner une rétention sodique et de l'œdème, en particulier chez les patients dont l'équilibre métabolique, auparavant mal maîtrisé, s'est amélioré grâce à une insulinothérapie intensive.

Les patients ayant acquis des anticorps anti-insuline humaine peuvent présenter une hypersensibilité à d'autres insulines, d'où un risque d'hypoglycémie et/ou de réaction allergique croisée.

Les thiazolidinediones (TZD), employées en monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques (dont l'insuline), peuvent causer une insuffisance cardiaque et de l'œdème. La prise concomitante d'une TZD et d'insuline n'est pas indiquée dans le traitement du diabète de type 2. Il convient de consulter la section MISES EN GARDES ET PRÉCAUTIONS des monographies respectives des TZD lorsqu'on envisage l'emploi d'un agent de cette classe thérapeutique en association avec de l'insuline, y compris LANTUS.

Afin d'éviter la transmission de maladies, les cartouches ou les seringues préremplies ne doivent être utilisées que par une seule personne.

On a signalé la survenue d'erreurs liées au traitement médicamenteux impliquant l'administration accidentelle d'autres préparations d'insuline, notamment des insulines à courte durée d'action, plutôt que d'insuline glargine. Afin d'éviter que de telles erreurs surviennent, il faut aviser le patient qu'il doit vérifier le nom de l'insuline sur l'étiquette du produit avant chaque injection (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

Système endocrinien et métabolisme
Hypoglycémie :

Comme dans le cas de toute autre préparation d'insuline, l'administration de LANTUS peut entraîner des réactions hypoglycémiques, surtout au début du traitement. L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus courant des insulines (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES). L'hypoglycémie peut se manifester lorsque la dose d'insuline est trop élevée par rapport aux besoins en insuline du patient (voir la section SURDOSAGE). Les symptômes avant-coureurs de l'hypoglycémie peuvent différer d'une personne à l'autre, ou encore être moins prononcés ou carrément absents dans certaines circonstances, notamment chez les patients dont l'équilibre

glycémique est grandement amélioré, les personnes âgées, les patients qui présentent une neuropathie autonome, les patients dont l'hypoglycémie se manifeste graduellement, et chez ceux qui présentent un diabète depuis longtemps, une maladie mentale ou qui prennent certains médicaments en concomitance, comme des bêtabloquants. L'hypoglycémie peut survenir à la suite de l'utilisation d'autres substances, dont l'alcool, les médicaments contre les troubles psychiatriques, les drogues illicites et les contraceptifs sous forme de comprimés, d'injections et de timbres (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Interactions médicament-médicament).

De telles situations peuvent provoquer une hypoglycémie grave (entraînant éventuellement une perte de conscience) sans que le patient n'en perçoive les signes.

Le moment d'apparition de la réaction hypoglycémique dépend du profil d'activité de l'insuline administrée et risque donc de varier si l'on modifie le traitement ou l'horaire d'administration du médicament.

Comme avec toute autre insuline, des épisodes d'hypoglycémie graves ou prolongés, surtout lorsqu'ils sont récurrents, peuvent provoquer des lésions neurologiques, une perte de conscience, le coma ou la mort (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

Comme avec toute autre insuline, on doit faire preuve d'une prudence accrue (y compris resserrer la surveillance glycémique) chez les populations davantage exposées aux séquelles cliniques graves d'un épisode d'hypoglycémie.

Dans une étude clinique, l'injection intraveineuse d'insuline glargine et d'insuline humaine régulière a produit des symptômes d'hypoglycémie ou des réponses des hormones de contre-régulation similaires, tant chez les sujets sains que chez les patients adultes souffrant de diabète de type 1.

Les épisodes d'hypoglycémie survenant à la suite d'un traitement par une préparation d'insuline comme LANTUS sont généralement d'intensité légère et peuvent être facilement corrigés. Les changements apportés à l'insulinothérapie ou au mode de vie (p. ex., diète, saut de repas, exercice ou activité physique) peuvent nécessiter des ajustements posologiques afin d'éviter la survenue d'hypoglycémie. La surveillance glycémique est recommandée pour tous les patients diabétiques.

On doit recommander aux patients diabétiques de toujours avoir sur eux des comprimés de glucose, des bonbons ou des biscuits afin de corriger sans tarder tout épisode d'hypoglycémie dont ils pourraient être victimes (voir la PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR).

Hyperglycémie :

La prise d'une dose trop faible d'insuline ou l'arrêt du traitement, surtout chez les patients atteints de diabète de type 1, peut donner lieu à une hyperglycémie et à une acidocétose diabétique. Une réaction hyperglycémique non corrigée peut provoquer une perte de conscience, le coma ou la mort.

Système immunitaire
Réactions au point d'injection et réactions allergiques locales :

Comme avec toute autre insulinothérapie, une lipodystrophie peut se produire au point d'injection de LANTUS et risquer de retarder l'absorption de l'insuline. Rougeur, douleur, démangeaisons, urticaire, enflure et inflammation font partie des autres réactions possibles au point d'injection. Pour contrer ou réduire au minimum ces réactions, on recommande de faire la rotation des points d'injection dans une même région d'administration. La plupart des réactions mineures à l'insuline se résorbent en quelques jours ou en quelques semaines. Elles peuvent survenir si l'insuline est mal administrée (présence de substances irritantes pour la peau dans l'agent désinfectant ou technique d'injection inadéquate), ou si le patient est allergique à l'insuline ou à l'un de ses excipients.

Dans de rares cas, l'injection sous-cutanée de préparations d'insuline peut entraîner une lipoatrophie (petites dépressions de la peau) ou une lipohypertrophie (augmentation de volume ou épaississement du tissu adipeux sous-cutané). On doit recommander aux patients de communiquer avec leur médecin s'ils remarquent de telles réactions.

On a rapporté une fréquence plus élevée de douleur au point d'injection avec LANTUS qu'avec l'insuline humaine NPH (2,7 % avec l'insuline glargine *vs* 0,7 % avec l'insuline humaine NPH). En général, la douleur au point d'injection a été d'intensité légère et n'a pas nécessité l'arrêt du traitement. D'autres types de réactions au point d'injection pouvant avoir un lien de causalité avec le traitement sont survenus à la même fréquence tant avec l'insuline glargine qu'avec l'insuline humaine NPH.

Réactions allergiques généralisées :

Les réactions allergiques immédiates sont rares. De telles réactions à l'insuline (y compris à l'insuline glargine) ou à l'un de ses excipients peuvent prendre la forme de réactions cutanées généralisées, d'un œdème de Quincke, d'un bronchospasme, d'hypotension, d'une réaction anaphylactique ou d'un choc et risquent de mettre la vie du patient en danger (voir les sections CONTRE-INDICATIONS et EFFETS INDÉSIRABLES).

Production d'anticorps

L'administration d'insuline peut entraîner la production d'anticorps anti-insuline. Au cours des essais cliniques, on a observé une réactivité croisée des anticorps anti-insuline humaine et anti-insuline glargine dans les groupes de traitement par l'insuline NPH et par l'insuline glargine, et les pourcentages de hausse et de baisse des titres ont été semblables. On n'a pas établi de corrélation, dans l'un ou l'autre des groupes de traitement, entre la hausse et la baisse de ces titres d'anticorps et les changements dans les taux d'HbA_{1c} ou les besoins totaux en insuline. En théorie, la présence de tels anticorps anti-insuline nécessiterait un ajustement de la dose d'insuline afin de corriger la tendance à l'hyperglycémie ou à l'hypoglycémie, mais aucun ajustement de cette nature n'a été constaté lors de l'analyse des données d'essais cliniques et de pharmacovigilance disponibles sur LANTUS.

Affections concomitantes

Les besoins en insuline peuvent être modifiés par la présence de troubles concomitants, qu'il s'agisse d'une infection, d'une maladie physique, de troubles émotionnels ou de stress.

Insuffisance rénale, hépatique, biliaire ou pancréatique

Bien qu'aucune étude n'ait été réalisée chez des patients diabétiques atteints d'insuffisance hépatique ou rénale, les besoins en insuline LANTUS peuvent être moindres en raison de la diminution de la capacité à réaliser la gluconéogenèse et de l'atténuation du métabolisme insulinique (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Populations particulières et états pathologiques). Une surveillance plus étroite de la glycémie de même qu'un ajustement posologique de l'insuline ou des analogues de l'insuline, incluant LANTUS, peuvent s'imposer chez les patients qui présentent un dysfonctionnement hépatique ou rénal.

Rétinopathie

Un changement marqué de l'équilibre glycémique peut causer un déficit visuel passager en raison d'une altération temporaire de l'équilibre des fluides oculaires et de l'indice de réfraction du cristallin.

Le maintien de l'équilibre glycémique à long terme réduit le risque de progression de la rétinopathie diabétique. Cependant, comme avec toute autre insulinothérapie, l'intensification du traitement et l'amélioration rapide de l'équilibre glycémique peuvent entraîner une aggravation temporaire de la rétinopathie diabétique.

Chez les patients atteints d'une rétinopathie proliférative, en particulier si elle n'est pas traitée par photocoagulation, des épisodes d'hypoglycémie graves peuvent provoquer une amaurose temporaire (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Troubles oculaires).

Passage d'une insuline à une autre

Tout changement d'insuline doit se faire avec prudence et uniquement sous surveillance médicale. Des changements dans la concentration, l'horaire d'administration, la marque (fabricant), le type (p. ex., insuline régulière, insuline NPH ou analogue de l'insuline), la source (animale, humaine) ou le procédé de fabrication (ADN recombiné *vs* origine animale) de l'insuline peuvent nécessiter l'ajustement de la posologie. Si des hypoglycémiants (antidiabétiques) oraux sont administrés en concomitance, il se peut qu'on doive aussi en ajuster la dose. Lorsqu'on entreprend un traitement par LANTUS, les symptômes avant-coureurs de l'hypoglycémie peuvent être différents, moins prononcés ou même carrément absents, comme avec toute autre insuline. Compte tenu de l'effet prolongé de LANTUS administré par injection sous-cutanée, le rétablissement à la suite d'un épisode d'hypoglycémie pourrait être plus long (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Populations particulières

Femmes enceintes :

Effets tératogènes. Pour l'insuline glargine, aucune donnée clinique sur des grossesses exposées issue d'études cliniques contrôlées n'est disponible. Les données post-commercialisation sur les femmes enceintes (plus de 1 000 issues de grossesse) n'indiquent aucun rapport d'effets indésirables spécifiques de l'insuline glargine sur la mère et le fœtus/nourrisson.

Les données animales n'indiquent pas d'effets toxiques sur la reproduction (voir Partie II : TOXICOLOGIE, Effets toxiques sur la reproduction et altération de la fertilité).

Il est essentiel de maintenir un équilibre métabolique optimal chez les patientes diabétiques et chez celles qui ont des antécédents de diabète gestationnel, durant toute la grossesse afin d'éviter des dénouements indésirables associés à de l'hyperglycémie.

Les besoins en insuline peuvent diminuer au cours du premier trimestre de la grossesse et ils augmentent en général au cours des deuxième et troisième trimestres. Immédiatement après l'accouchement, les besoins en insuline diminuent rapidement (risque accru d'hypoglycémie). Une surveillance étroite de la glycémie est donc essentielle.

On doit aviser les patientes diabétiques qui deviennent enceintes ou qui envisagent de le devenir d'en informer leur médecin.

Femmes qui allaitent:

On ne sait pas si l'insuline glargine est excrétée en quantité importante dans le lait maternel. De nombreux médicaments, y compris l'insuline humaine, sont excrétés dans le lait maternel. On ne dispose d'aucune étude rigoureuse et bien contrôlée sur l'administration de LANTUS chez la femme qui allaite. Par conséquent, on doit faire preuve de prudence si l'on prescrit LANTUS à une femme qui allaite. Un ajustement de la dose d'insuline et du régime alimentaire peut être indiqué chez ces patientes.

Enfants (> 6 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de LANTUS ont été établies chez l'enfant de plus de 6 ans atteint de diabète de type 1 (voir les sections MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Populations particulières et états pathologiques et INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE).

Personnes âgées (> 65 ans) :

Au cours des études cliniques comparant l'insuline glargine à l'insuline humaine NPH, 593 des 3890 patients présentant un diabète de type 1 ou de type 2 avaient 65 ans ou plus. La seule différence relevée sur le plan de l'innocuité et de l'efficacité dans ce sous-groupe par rapport à la population globale, a été une hausse prévisible de la fréquence des événements cardiovasculaires, tant chez les patients traités par l'insuline glargine que chez ceux traités par l'insuline humaine NPH.

Chez la personne diabétique âgée, la dose initiale, les paliers d'augmentation et la dose d'entretien doivent être ajustés avec prudence afin d'éviter les réactions hypoglycémiques.

L'hypoglycémie peut être difficile à reconnaître chez la personne âgée (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système endocrinien et métabolisme, Hypoglycémie). En effet, chez la personne âgée, la détérioration progressive de la fonction rénale peut s'accompagner d'une baisse constante des besoins en insuline. Une surveillance rigoureuse de la glycémie et l'ajustement posologique de l'insuline ou de ses analogues, y compris LANTUS, peuvent être nécessaires (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Insuffisance rénale, hépatique, biliaire ou pancréatique).

Autre :

La présence d'affections telles que l'acromégalie, le syndrome de Cushing, l'hyperthyroïdie ou un phéochromocytome peut venir compliquer la maîtrise du diabète.

Stylos injecteurs compatibles avec la cartouche LANTUS

La cartouche LANTUS ne doit être utilisée qu'avec les stylos injecteurs suivants :

- JuniorSTAR^{MC} qui délivre LANTUS par paliers de 0,5 unité.
- ClikSTAR$^{®}$ qui délivre LANTUS par paliers de 1 unité.

Il faut éviter d'utiliser cette cartouche avec d'autres stylos injecteurs réutilisables, car l'exactitude de la dose administrée n'a été établie qu'avec les stylos mentionnés précédemment.

Risque d'accident au travail

La capacité de concentration ou de réaction peut être réduite en cas d'hypoglycémie, d'hyperglycémie ou, par exemple, à la suite d'un trouble visuel. Dans les circonstances où il importe de conserver cette capacité intacte (p. ex., lorsqu'on conduit un véhicule automobile ou fait fonctionner une machine), cela peut représenter un risque.

On doit donc recommander aux patients de prendre les précautions qui s'imposent pour éviter une hypoglycémie pendant qu'ils conduisent. Cela est particulièrement important chez les patients qui ont peu ou qui n'ont pas conscience des symptômes avant-coureurs de l'hypoglycémie, ou encore, qui sont sujets à des épisodes fréquents d'hypoglycémie. Dans de telles circonstances, on doit s'interroger sur l'opportunité de conduire un véhicule automobile ou de faire fonctionner une machine.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Diabète de type 1 et de type 2 chez l'adulte

Les effets indésirables les plus fréquents liés à l'emploi de LANTUS (insuline glargine injectable [ADN recombiné]) sont les suivants :

Troubles oculaires

Dans le cadre d'études cliniques, on a évalué les cas de rétinopathie à l'aide de rapports d'effets indésirables rétiniens et de clichés rétinographiques. Le nombre d'effets indésirables rétiniens signalés dans les groupes recevant LANTUS et l'insuline humaine NPH était comparable, que les patients soient atteints de diabète de type 1 ou de type 2.

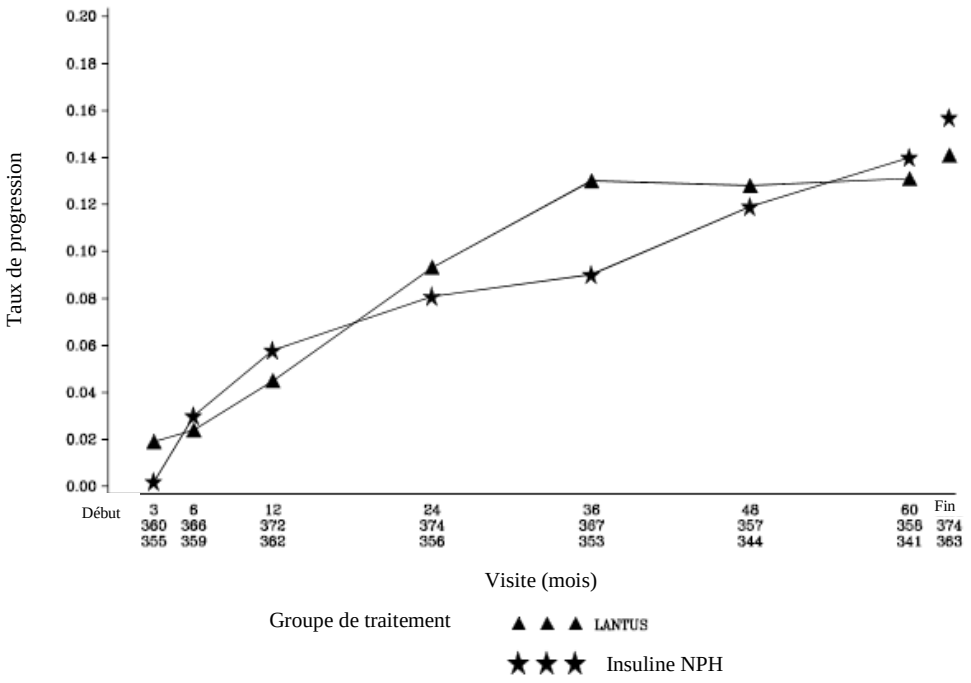
Les effets de LANTUS sur la rétinopathie diabétique ont été évalués au cours d'une étude de grande envergure de 5 ans qui visait à comparer le médicament avec l'insuline NPH chez des patients atteints de diabète de type 2. La progression de la rétinopathie y était établie par rétinographie au moyen d'un protocole de graduation issu de la *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS). Le principal paramètre d'évaluation de l'étude était la progression d'au moins 3 paliers à l'échelle ETDRS observée à la fin de l'étude. Les résultats de cette analyse réalisée dans la population traitée selon le protocole (analyse principale) sont présentés au tableau ci-dessous. Ces résultats ont permis de révéler la non-infériorité de LANTUS par rapport à l'insuline NPH en ce qui a trait à la progression de la rétinopathie diabétique évaluée en fonction de ce paramètre. La population traitée selon le protocole, qui comptait 72,0 % des patients randomisés, a reçu le médicament de l'étude pendant au moins 4 ans et a subi une rétinographie au début de l'étude et au moins 4,5 ans plus tard. Les résultats obtenus dans la population en intention de traiter sont comparables à ceux observés dans la population traitée selon le protocole.

Tableau 1 – Nombre (%) de sujets ayant présenté une progression d'au moins 3 paliers à l'échelle ETDRS à la fin de l'étude – Population traitée selon le protocole

	LANTUS (*N* = 374)	**Insuline NPH (*N* = 363)**
Sujets ayant présenté une progression d'au moins 3 paliers (taux de progression)	53/374 (14,2 %)	57/363 (15,7 %)
Différence quant au taux de progression (e.-t.) *vs* l'insuline NPH	-1,98 % (2,57 %)	
IC de 95 % *vs* l'insuline NPH	(-7,02 % à 3,06 %)	

Remarque : Pour calculer le pourcentage, le nombre de sujets de la population traitée selon le protocole pour lesquels aucune donnée ne manquait a été utilisé comme dénominateur. ETDRS = Échelle *Early treatment diabetic retinopathy scale*. Corrigé en fonction de la strate relative au taux d'HbA_{1C} de départ. Marge de non-infériorité = 10 %.

Figure 1 – Graphique illustrant le taux de progression supérieure à 3 paliers au fil du temps – Population traitée selon le protocole



Évalués à l’aide de la rétinographie, l'œdème maculaire significatif sur le plan clinique et la rétinopathie diabétique proliférative étaient deux paramètres d’évaluation secondaires prédéterminés. Un œdème maculaire significatif sur le plan clinique a été observé chez 15,6 % des patients du groupe LANTUS et 14,6 % du groupe insuline NPH, alors que la rétinopathie diabétique proliférative a touché 5,4 % des patients traités par LANTUS et 3,9 % des sujets ayant reçu l’insuline NPH.

Des cataractes, tout particulièrement des cataractes corticales (et non nucléaires), ont été signalées plus fréquemment dans le groupe LANTUS. On a noté une différence entre les deux groupes quant à la présence de cataractes au début de l’étude, celles-ci étant plus fréquentes dans le groupe LANTUS. La rétinopathie diabétique a été signalée en tant qu’effet indésirable chez 4,9 % des patients traités par LANTUS comparativement à 3,8 % des patients traités par l’insuline NPH.

On a également rapporté l’hyperplasie bénigne de la prostate comme étant un effet indésirable chez 2,7 % des patients du groupe LANTUS et 0,6 % des patients du groupe insuline NPH, alors que la rétention urinaire a touché 1,2 % et 0 % des patients, respectivement. Des néoplasmes bénins ou malins ont été observés chez 11,1 % des patients sous LANTUS par rapport à 12,3 % des patients sous insuline NPH.

Troubles du système immunitaire
- réaction allergique (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- réaction au site d’injection

Investigations

- production d'anticorps (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Troubles métaboliques et nutritionnels

Hypoglycémie : L'hypoglycémie, effet indésirable souvent lié à l'emploi de l'insulinothérapie, peut se manifester lorsque la dose d'insuline est trop élevée par rapport aux besoins en insuline du patient.

Comme avec toute autre insuline, des épisodes d'hypoglycémie graves ou prolongés, surtout lorsqu'ils sont récurrents, peuvent provoquer des lésions neurologiques, une perte de conscience, le coma ou la mort (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Au cours de l'essai multinational ORIGIN mené chez 12 537 participants, les taux d'hypoglycémie grave (participants touchés par 100 années-participants d'exposition) étaient de 1,05 pour l'insuline glargine et de 0,30 pour le groupe témoin (soins standard) tandis que les taux d'hypoglycémie non grave confirmée étaient de 7,71 pour l'insuline glargine et de 2,44 pour le groupe témoin (soins standard). Durant cette étude (suivi médian de 6,2 ans), 42 % des patients du groupe sous insuline glargine n'ont été victimes d'aucune hypoglycémie.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

- lipodystrophie, prurit et éruption cutanée (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Diabète de type 1 chez l'enfant et l'adolescent

Les effets indésirables survenus chez au moins 1 % des patients traités par LANTUS lors d'un essai comparatif mené chez l'enfant sont présentés dans le tableau suivant.

Tableau 2. Effets indésirables survenus à une fréquence ≥ 1 % dans le cadre de l'étude 3003 présentés par système ou appareil (pourcentage de fréquence)

Effet indésirable (diagnostic)	Nombre (%) de sujets	
Système ou appareil / terme codé	LANTUS *n* = 174	Insuline humaine NPH *n* = 175
Organisme entier		
Infection	24 (13,8)	31 (17,7)
Lésion accidentelle	5 (2,9)	4 (2,3)
Douleurs abdominales	2 (1,1)	2 (1,1)
Réaction allergique	2 (1,1)	- (-)
Syndrome grippal	- (-)	3 (1,7)
Douleurs aux membres	2 (1,1)	- (-)
Appareil digestif		
Gastro-entérite	8 (4,6)	10 (5,7)
Diarrhée	2 (1,1)	2 (1,1)
Maux de gorge	2 (1,1)	- (-)
Système endocrinien		
Diabète sucré	1 (0,6)	4 (2,3)
Point d'injection		
Masse au point d'injection	8 (4,6)	6 (3,4)
Réaction au point d'injection	5 (2,9)	6 (3,4)
Saignement au point d'injection	2 (1,1)	2 (1,1)
Métabolisme et nutrition		
Réaction hypoglycémique*	3 (1,7)	7 (4,0)
Hyperglycémie	1 (0,6)	3 (1,7)
Cétose	1 (0,6)	5 (2,9)
Lipodystrophie	3 (1,7)	2 (1,1)
Appareil locomoteur		
Fracture (non spontanée)	3 (1,7)	3 (1,7)
Troubles osseux	2 (1,1)	- (-)
Système nerveux		
Céphalées	6 (3,4)	5 (2,9)
Appareil respiratoire		
Infection des voies respiratoires supérieures	24 (13,8)	28 (16,0)
Pharyngite	13 (7,5)	15 (8,6)
Rhinite	9 (5,2)	9 (5,1)
Bronchite	6 (3,4)	7 (4,0)
Sinusite	5 (2,9)	5 (2,9)
Asthme	1 (0,6)	2 (1,1)
Aggravation de la toux	3 (1,7)	- (-)
Peau et annexes cutanées		
Dermatite fongique	1 (0,6)	2 (1,1)
Néoplasme cutané bénin	1 (0,6)	2 (1,1)
Eczéma	2 (1,1)	1 (0,6)
Zona	2 (1,1)	1 (0,6)
Urticaire	2 (1,1)	- (-)

* Les épisodes d'hypoglycémie sans gravité sont présentés séparément.

Étude 3003 : L'effet indésirable le plus fréquent a été la lipodystrophie, une conséquence connue des injections d'insuline, mais les cas étaient essentiellement bénins. Les manifestations au point d'injection ont été évaluées comme pouvant être liées au médicament chez 9 sujets (5,2 %) traités par LANTUS et chez 5 sujets (2,9 %) traités par l'insuline humaine NPH. Toutefois, aucun d'eux n'a dû abandonner l'étude en raison de ces manifestations.

Étude 3013 : Prolongation de l'étude 3003, soit une étude de suivi à long terme, non comparative, dans le cadre de laquelle on a observé, pendant une période de 201 à 1159 jours, 143 patients de l'étude 3003 qui avaient reçu LANTUS et qui étaient parvenus à un équilibre glycémique. Les effets indésirables les plus fréquents ont été les infections des voies respiratoires supérieures, une infection et la rhinite. Notons que lorsque l'on compare les résultats des études quant à l'innocuité des traitements, il faut tenir compte des différentes durées d'exposition.

Étude 4005 : Étude comparative avec randomisation et permutation croisée menée auprès de 26 sujets âgés de 12 à 20 ans qui ont reçu LANTUS associé à de l'insuline lispro et de l'insuline humaine NPH associée à de l'insuline humaine régulière. La répartition des effets indésirables a été semblable pour les 2 schémas posologiques. Les effets indésirables les plus fréquents ont été les infections des voies respiratoires supérieures et la gastro-entérite.

Les patients ayant participé aux essais cliniques sur LANTUS menés chez l'enfant avaient déjà reçu un traitement par l'insuline humaine NPH avant le début de l'étude, et ceux qui ont été randomisés dans le groupe de l'insuline humaine NPH ont entrepris l'étude selon le même schéma posologique que celui utilisé avant le début de l'étude. Cela pourrait être un facteur expliquant la plus grande fréquence des épisodes d'hypoglycémie observée dans le groupe traité par LANTUS pendant la période initiale d'ajustement posologique (mais non pas par la suite) au cours de ces essais, un accroissement des épisodes d'hypoglycémie étant à prévoir lors de la substitution d'une insuline à une autre et de l'ajustement de la dose de la nouvelle insuline.

Innocuité cardiovasculaire
Étude 4032 (essai ORIGIN) : étude à répartition aléatoire et plan factoriel 2 x 2 :
12 537 participants. Les participants étaient répartis au hasard pour recevoir LANTUS (n = 6 264), ajusté à une valeur de glycémie plasmatique à jeun (GPJ) de 5,3 mmol/L ou moins, ou des soins standard (n = 6 273). Dans l'ensemble, l'incidence des effets cardiovasculaires majeurs était comparable d'un groupe à l'autre. Le taux de mortalité toutes causes confondues était également semblable chez les deux groupes (voir le Tableau 3).

L'essai visait à démontrer que l'utilisation de LANTUS peut réduire considérablement le risque d'effets cardiovasculaires majeurs comparativement aux soins standard. Deux paramètres co-primaires mixtes attribuables à une cause cardiovasculaire ont été utilisés dans l'essai ORIGIN. Le premier paramètre co-primaire était le délai avant le premier événement cardiovasculaire majeur défini comme étant constitué des décès attribuables à une cause cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde non mortels ou d'accidents vasculaires cérébraux non mortels. Le second paramètre co-primaire était le délai avant un décès d'origine cardiovasculaire, un infarctus du myocarde non mortel, un accident vasculaire cérébral non mortel, d'une intervention de revascularisation ou une hospitalisation en raison d'une insuffisance cardiaque.

Les caractéristiques anthropométriques et pathologiques étaient équilibrées au début de l'étude. L'âge moyen était de 64 ans et 8 % des participants avaient 75 ans ou plus. Les participants étaient en majorité des hommes (65 %). Cinquante-neuf pour cent étaient de race blanche, 25 % d'origine latino-américaine, 10 % d'origine asiatique et 3 % d'origine noire. L'IMC médian au départ était de 29 kg/m^2 et 88 % étaient atteints du diabète de type 2. Chez les patients atteints du diabète de type 2, 59 % ont reçu un seul antidiabétique oral, 23 % avaient déjà le diabète mais ne prenaient aucun antidiabétique et 6 % étaient de nouveaux cas diagnostiqués lors de la procédure de dépistage. Au début, la valeur moyenne de l'HbA1c (écart-type) était de 6,5 % (1,0). Cinquante-neuf pour cent des participants avaient déjà eu un événement cardiovasculaire et 39 % présentaient des cas documentés de coronaropathie ou d'autres facteurs de risque cardiovasculaire.

À la fin de l'essai, on connaissait le statut vital de 99,9 % et 99,8 %, respectivement, des participants répartis au hasard pour recevoir soit LANTUS, soit les soins standard. La durée médiane du suivi était de 6,2 ans [variation : 8 jours à 7,9 ans]. La valeur moyenne de l'HbA1c (écart-type) à la fin de l'essai était, respectivement, de 6,5 % (1,1) et de 6,8 % (1,2) dans le groupe LANTUS et le groupe témoin (soins standard). La dose médiane de LANTUS à la fin de l'essai était de 0,45 U/kg. Quatre-vingt-un pour cent des patients répartis au hasard pour recevoir LANTUS continuaient de l'utiliser à la fin de l'étude.

Tableau 3 : ORIGIN : Délai d'apparition de chaque paramètre primaire et secondaire

	LANTUS N = 6 264		Soins standard N = 6 273		LANTUS vs Soins standard
	Participants présentant des effets N (%) n	N°/100 années-patients	Participants présentant des effets N (%) n	N°/100 années-patients	Rapport de risque (IC à 95 %)
Paramètres primaires					
Décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde (IM) non mortel ou accident vasculaire cérébral non mortel	1 041 (16,6)	(2,94)	1 013 (16,1)	(2,85)	1,02 (0,94, 1,11)
Décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde (IM) non mortel, accident vasculaire cérébral non mortel, hospitalisation en raison d'une insuffisance cardiaque ou intervention de revascularisation	1 792 (28,6)	(5,52)	1 727 (27,5)	(5,28)	1,04 (0,97, 1,11)
Paramètres secondaires					
Mortalité toutes causes confondues	951 (15,2)	(2,57)	965 (15,4)	(2,60)	0,98 (0,90, 1,08)
Résultat microvasculaire mixte*	1 323 (21,1)	(3,87)	1 363 (21,7)	(3,99)	0,97 (0,90, 1,05)
Composants du paramètre co-primaire					
Décès cardiovasculaire	580 (9,3)	(1,57)	576 (9,2)	(1,55)	1,00 (0,89, 1,13)
IM (mortel ou non mortel)	336 (5,4)	(0,93)	326 (5,2)	(0,90)	1,03 (0,88, 1,19)
Accident vasculaire cérébral (mortel ou non mortel)	331 (5,3)	(0,91)	319 (5,1)	(0,88)	1,03 (0,89, 1,21)
Revascularisations	908 (14,5)	(2,69)	860 (13,7)	(2,52)	1,06 (0,96, 1,16)
Hospitalisation due à une insuffisance cardiaque	310 (4,9)	(0,85)	343 (5,56)	(0,95)	0,90 (0,77, 1,05)

*affichant les composants suivants : photocoagulation par laser, vitrectomie ou cécité due à une rétinopathie diabétique; évolution de l'albuminurie; doublement du taux de créatinine sérique ou évolution du besoin de traitement de suppléance rénale

LANTUS n'a pas modifié le risque relatif ni la mortalité attribuable à la maladie cardiovasculaire par rapport aux soins standard. Aucune différence n'a été constatée entre les groupes recevant LANTUS et ceux recevant des soins standard sur le plan des deux résultats co-primaires, pour tout composant d'un paramètre présentant ces résultats, pour les cas de mortalité toutes causes confondues ou pour les résultats microvasculaires mixtes.

Tumeurs malignes

Dans l'essai ORIGIN, l'incidence globale de cancer (toutes catégories confondues) ou de décès causés par le cancer était comparable d'un groupe à l'autre. Le délai avant le premier cas de cancer ou de nouveaux cas de cancer pendant l'étude était semblable entre les deux groupes de traitement, les rapports de risque étant respectivement de 0,99 (IC à 95 % : 0,88, 1,11) et 0,96 (IC à 95 % : 0,85, 1,09).

Masse corporelle
Lors de la dernière visite durant le traitement (suivi médian de 6,2 ans), on a constaté une augmentation moyenne de 1,4 kg la masse corporelle par rapport à la valeur initiale chez le groupe LANTUS mais une diminution moyenne de 0,8 kg chez le groupe de soins standard.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Autres :
On a signalé la survenue d'erreurs liées au traitement médicamenteux impliquant l'administration accidentelle d'autres préparations d'insuline, notamment des insulines à action rapide, plutôt que de LANTUS.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Plusieurs substances peuvent modifier le métabolisme du glucose et donc nécessiter un ajustement de la dose d'insuline et une étroite surveillance glycémique.

Interactions médicament-médicament

Substances pouvant intensifier l'effet hypoglycémiant et la sensibilité à l'hypoglycémie : hypoglycémiants oraux, inhibiteurs de l'ECA, disopyramide, fibrates, fluoxétine, IMAO, pentoxifylline, propoxyphène, salicylés, analogues de la somatostatine (p. ex., octréotide) et antibiotiques sulfamidés.

Substances pouvant atténuer l'effet hypoglycémiant : corticostéroïdes, danazol, diazoxide, diurétiques, sympathomimétiques (p. ex., épinéphrine, salbutamol et terbutaline), glucagon, isoniazide, dérivés de la phénothiazine, somatropine, hormones thyroïdiennes, œstrogènes, progestatifs (p. ex., contraceptifs oraux), inhibiteurs de protéase et antipsychotiques atypiques (p. ex., olanzapine et clozapine).

Par ailleurs, les bêtabloquants, la clonidine, les sels de lithium et l'alcool peuvent intensifier ou au contraire atténuer les effets hypoglycémiants de l'insuline. La pentamidine peut causer une hypoglycémie, qui peut ensuite être suivie d'une hyperglycémie. En outre, sous l'influence de sympatholytiques comme les bêtabloquants, la clonidine, la guanéthidine et la réserpine, les signes d'hypoglycémie peuvent être moins marqués ou absents.

Autre :
La prise concomitante d'une TZD et d'insuline n'est pas indiquée afin d'éviter le risque d'apparition ou d'aggravation d'une insuffisance cardiaque (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Interactions médicament-aliment
Les interactions avec les aliments n'ont pas été documentées.

Interactions médicament-herbe médicinale
Les interactions avec les produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été documentées.

Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire
Les effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire n'ont pas été documentés.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

LANTUS (insuline glargine injectable [ADN recombiné]) est un nouvel analogue de l'insuline humaine obtenu par recombinaison génétique. Sa puissance est pratiquement la même que celle de l'insuline humaine. L'action hypoglycémiante de LANTUS, uniforme et prolongée, dépourvue de pic prononcé, permet de répondre aux besoins en insuline basale avec une seule injection quotidienne. LANTUS s'administre par injection sous-cutanée, 1 fois par jour. Le médicament peut être utilisé à n'importe quel moment de la journée, mais à la même heure chaque jour.

Les cibles glycémiques, les doses et l'horaire d'administration des antidiabétiques doivent être déterminés et ajustés en fonction de chaque patient.

Il peut être nécessaire d'ajuster la dose, par exemple, dans les cas suivants : modification de l'horaire d'administration, variation de poids, changement du mode de vie ou autre circonstance susceptible d'augmenter le risque d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système endocrinien et métabolisme, Hypoglycémie et Hyperglycémie). La présence d'une affection concomitante peut aussi nécessiter un ajustement de la dose (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Affections concomitantes). Toute modification de la dose d'insuline doit se faire sous la surveillance d'un médecin.

La durée d'action prolongée de LANTUS dépend de son injection dans l'espace sous-cutané. LANTUS ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire. L'administration intraveineuse de la dose usuelle sous-cutanée pourrait entraîner une hypoglycémie grave (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Dans les cas de glycémie mal équilibrée ou d'épisodes répétés d'hyperglycémie ou d'hypoglycémie, il est important, avant de procéder à un ajustement posologique, de vérifier l'observance du patient et de revoir avec lui les régions et la technique d'injection, la manipulation des dispositifs d'injection et tout autre facteur pertinent susceptible d'être à l'origine de ces déséquilibres.

La surveillance glycémique est recommandée pour tous les patients diabétiques.

LANTUS ne doit pas être utilisé pour traiter l'acidocétose diabétique. Dans cette situation, on doit privilégier une insuline à courte durée d'action administrée par voie intraveineuse.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Amorce du traitement par LANTUS
Dans des études cliniques menées auprès de patients atteints de diabète de type 2 n'ayant jamais reçu d'insuline, la dose de départ de LANTUS a été fixée à 10 U par jour, puis ajustée en fonction des besoins du patient (voir la section ESSAIS CLINIQUES).

Remplacement de l'insuline par LANTUS
Quand on remplace une insuline à action intermédiaire ou prolongée par LANTUS, il peut être nécessaire d'ajuster le nombre d'unités et l'horaire d'administration de l'insuline à courte durée d'action ou de l'analogue à action rapide, ou encore la dose des hypoglycémiants oraux en fonction du risque d'hypoglycémie. Dans les études cliniques prévoyant le remplacement de l'insuline humaine NPH ou de l'insuline humaine ultralente, administrées 1 f.p.j., par LANTUS administré 1 f.p.j., la dose initiale n'a habituellement pas été changée.

Cependant, dans les études où il s'agissait de passer de l'insuline humaine NPH administrée 2 f.p.j., à LANTUS administré 1 f.p.j., la dose initiale (U) a dû être généralement réduite d'environ 20 % (par rapport au nombre d'UI quotidiennes totales d'insuline humaine NPH), puis ajustée en fonction de la réponse du patient.

On recommande donc la mise en place d'un programme rigoureux de surveillance métabolique sous contrôle médical durant la période de substitution et les quelques semaines qui suivent. Il peut être nécessaire d'ajuster le nombre d'unités de l'insuline à courte durée d'action ou de l'analogue de l'insuline à action rapide, de même que l'horaire d'administration. Cette précaution est particulièrement nécessaire chez les patients qui ont acquis des anticorps anti-insuline humaine et qui doivent recevoir de fortes doses d'insuline, et elle s'impose avec tous les analogues de l'insuline. Ces patients peuvent avoir une réponse insulinique plus marquée à LANTUS.

L'amélioration de l'équilibre métabolique et l'augmentation consécutive de la sensibilité insulinique peuvent nécessiter un ajustement de la dose des antidiabétiques.

Administration

LANTUS doit être administré par injection sous-cutanée. On ne doit pas masser la région d'injection.

Comme avec toute autre insuline, on doit veiller à faire la rotation des points d'injection dans une même région d'administration (abdomen, cuisses, fesses ou partie supérieure des bras) d'une injection à l'autre. Les patients doivent être particulièrement vigilants quant à la rotation des points d'injection lorsqu'ils utilisent une insuline qui forme des microprécipités. On n'a pas relevé de différence d'absorption de l'insuline glargine au cours des essais cliniques selon la région d'injection (abdomen, cuisses ou partie supérieure des bras). Comme pour toute autre préparation d'insuline, l'exercice physique et d'autres variables peuvent modifier la vitesse d'absorption et donc le début et la durée d'action de LANTUS.

Préparation et manipulation :

LANTUS est une solution claire; il ne s'agit pas d'une suspension.

Dans la mesure où la solution et son contenant le permettent, on doit examiner tout produit destiné à l'administration parentérale avant de l'administrer. On ne doit administrer LANTUS que si la solution est claire et incolore, exempte de particules visibles. Pour réduire au minimum le risque d'irritation locale au point d'injection, on recommande de laisser l'insuline atteindre la température ambiante avant de l'injecter.

Présentation en cartouche seulement : En cas de mauvais fonctionnement du stylo injecteur, on peut prélever LANTUS de la cartouche au moyen d'une seringue pour insuline afin de l'injecter. **Il faut alors utiliser une nouvelle seringue stérile.**

Mélange et dilution :

On ne doit pas mélanger LANTUS avec une autre insuline. Tout mélange risque de modifier le profil d'activité en fonction du temps de LANTUS et de causer des précipités dans la solution.

Le mélange de LANTUS et d'insuline humaine régulière juste avant l'injection chez le chien s'est soldé par un retard du début d'action et de l'atteinte de l'effet maximal de l'insuline humaine régulière. On a également observé une légère diminution de la biodisponibilité totale du mélange par rapport à celle de LANTUS et de l'insuline humaine régulière injectés séparément. On ne connaît pas la portée clinique chez l'humain de ces observations faites chez le chien.

On ne doit pas diluer LANTUS. Toute dilution risque de modifier le profil d'activité en fonction du temps de LANTUS.

SURDOSAGE

Symptômes : L'administration d'une quantité excessive d'insuline par rapport à l'apport alimentaire, à la dépense énergétique, ou aux deux à la fois, risque d'entraîner une hypoglycémie grave, parfois prolongée, qui peut mettre la vie du patient en danger (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Les symptômes d'hypoglycémie peuvent se produire soudainement. Ils peuvent inclure sueurs froides, peau pâle et froide, fatigue, somnolence, faim excessive, changements dans la vision, maux de tête, nausées et palpitations. L'hypoglycémie nocturne est fréquente chez les personnes prenant de l'insuline et les symptômes peuvent comprendre agitation, bruits inhabituels, tenter de sortir du lit ou accidentellement rouler hors lit, somnambulisme, cauchemars et transpiration. Les patients peuvent se réveiller avec des maux de tête le matin si leur taux de glycémie était faible au cours de la nuit.

Une hypoglycémie grave peut conduire à la perte de conscience et/ou à des convulsions et peut être mortelle. Dans certains cas, les premiers signes d'hypoglycémie peuvent être de la confusion ou la perte de conscience (hypoglycémie non perçue). Une hypoglycémie grave, entraînant des

convulsions, est plus susceptible de se produire durant la nuit (hypoglycémie nocturne) que pendant la journée.

Traitement : Les épisodes d'hypoglycémie d'intensité légère peuvent habituellement être corrigés en prenant des glucides par voie orale. Il peut être nécessaire d'ajuster la posologie, l'horaire et la composition des repas ou le programme d'exercice physique. Il est donc recommandé que les patients diabétiques transportent des produits contenant du sucre.

Les épisodes d'hypoglycémie grave, où le patient perd conscience, peuvent être traités avec du glucagon (pour les adultes : 1 mg; pour les enfants pesant moins de 20 kg : 0,5 mg) administré par voie intramusculaire ou sous-cutanée par une personne qualifiée, ou avec du glucose administré par voie intraveineuse par un professionnel de la santé. Après avoir repris connaissance, l'administration de glucides par voie orale est recommandée pour le patient afin d'éviter une rechute.

On doit maintenir la surveillance du patient même après la normalisation apparente de son état et lui administrer au besoin des glucides pour éviter la réapparition de l'hypoglycémie.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Pharmacodynamie

L'insuline glargine est un analogue de l'insuline humaine dotée d'une faible solubilité au pH neutre. À un pH de 4, soit celui de la solution injectable LANTUS, l'insuline glargine est complètement soluble. Après injection dans le tissu sous-cutané, l'acidité de la solution est neutralisée et cela entraîne la formation de microprécipités desquels l'insuline glargine est libérée lentement, en petites quantités. La courbe de concentration en fonction du temps ainsi obtenue est relativement uniforme 24 heures durant et dépourvue de pic prononcé, ce qui permet d'administrer l'insuline glargine une seule fois par jour pour répondre aux besoins en insuline basale du diabétique.

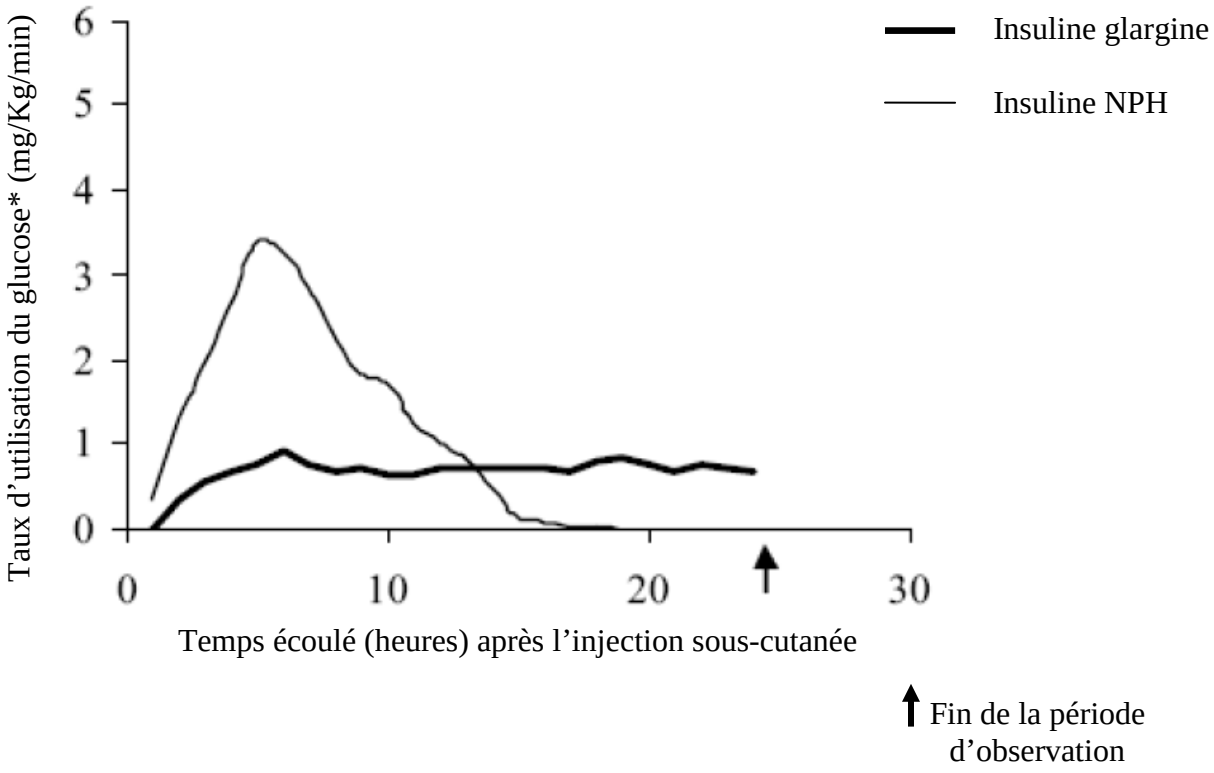
La principale action de l'insuline, y compris de l'insuline glargine, est d'assurer la régulation du métabolisme du glucose. L'insuline et ses analogues exercent leur action hypoglycémiante en stimulant le captage du glucose par les tissus périphériques, principalement les muscles squelettiques et le tissu adipeux, de même qu'en inhibant la glycogenèse hépatique. L'insuline freine la lipolyse dans les adipocytes, inhibe la protéolyse et favorise la synthèse des protéines.

On a démontré que l'effet hypoglycémiant produit par l'insuline glargine et par l'insuline humaine était équipotent sur une base molaire (lorsqu'elles sont administrées par voie intraveineuse aux mêmes doses). Des études pratiquées chez des sujets sains et des sujets atteints de diabète de type 1 avec la technique du clamp euglycémique hyperinsulinémique ont mis en évidence le début d'action plus lent de l'insuline glargine administrée par voie sous-cutanée par rapport à l'insuline humaine NPH. Par rapport à cette dernière, l'insuline glargine a montré un

profil d'activité relativement uniforme, dépourvu de pic prononcé, couplé à des effets de plus longue durée.

La *figure 2* présente les résultats d'une étude menée auprès de patients atteints de diabète de type 1 portant sur une période maximale de 24 heures après l'injection. La durée médiane entre l'injection et la fin des effets pharmacologiques s'est établie à 14,5 heures pour l'insuline humaine NPH (fourchette : 9,5 à 19,3 heures) et à 24 heures pour l'insuline glargine (fourchette : 10,8 à >24,0 heures) (24 heures marquant la fin de la période d'observation).

Figure 2 - Profil d'activité chez les patients souffrant de diabète de type 1



* Correspondant à la quantité de glucose administré en perfusion requise pour maintenir une glycémie constante dans le plasma (valeurs horaires moyennes). Indicateur de l'activité de l'insuline. Variabilité interindividuelle (CV : coefficient de variation); insuline glargine : 84 %; insuline humaine NPH : 78 %.

Pharmacocinétique

Absorption et biodisponibilité : Comparativement à l'insuline humaine NPH, l'insuline glargine, administrée par voie sous-cutanée à des sujets sains ou à des patients diabétiques, s'accompagne d'une absorption plus lente et d'une courbe de concentration en fonction du temps relativement uniforme 24 heures durant, dépourvue de pic prononcé, comme en témoignent les concentrations sériques d'insuline. Celles-ci sont donc en concordance avec le profil d'activité pharmacodynamique en fonction du temps de l'insuline glargine.

L'administration sous-cutanée d'une dose de 0,3 U/kg d'insuline glargine à des patients atteints de diabète de type 1 a produit une courbe de concentration en fonction du temps relativement uniforme. La région de l'injection sous-cutanée (abdomen, cuisses ou partie supérieure des bras) n'a pas modifié la durée d'action.

Métabolisme

Après l'injection sous-cutanée de LANTUS à des sujets en bonne santé et à des patients diabétiques, l'insuline glargine subit une biotransformation rapide au niveau de l'extrémité terminale carboxyle de la chaîne B, laquelle donne lieu à la formation de deux métabolites actifs, soit M1 ([Gly^{A21}]insuline) et M2 ([Gly^{A21}]-des-Thr^{B30}-insuline). Dans le plasma, le principal composé en circulation est le métabolite M1. L'exposition au M1 augmente en proportion de la dose administrée de LANTUS. Les données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques indiquent que l'effet de l'injection sous-cutanée de LANTUS repose principalement sur l'exposition au métabolite M1. L'insuline glargine et le métabolite M2 n'étaient pas décelables chez la vaste majorité des sujets et, lorsqu'ils l'étaient, leur concentration était indépendante de la dose administrée de LANTUS.

Populations particulières et états pathologiques

Âge, race et sexe : On ne possède aucun renseignement sur les effets de l'âge, de la race ou du sexe sur la pharmacocinétique de LANTUS. Cependant, au cours des essais cliniques comparatifs menés chez l'adulte (*n* = 3890, études 3001, 3002, 3004, 3005 et 3006) et lors d'un essai clinique comparatif mené chez l'enfant (*n* = 349, étude 3003), l'analyse de sous-groupes établis en fonction de l'âge, de la race ou de l'origine ethnique (blanche, noire, asiatique/orientale, multiraciale et hispanique) et du sexe n'a pas mis en évidence des différences entre l'insuline glargine et l'insuline humaine NPH sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité.

Insuffisance hépatique : On n'a effectué aucune étude auprès de patients souffrant d'insuffisance hépatique. Cependant, certaines études portant sur l'insuline humaine ont permis de démontrer la présence de taux accrus d'insuline circulante chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique. Il peut donc être nécessaire d'intensifier la surveillance glycémique et d'ajuster la dose d'insuline ou d'analogue de l'insuline, y compris LANTUS, en présence d'un dysfonctionnement hépatique (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Insuffisance rénale, hépatique, biliaire ou pancréatique).

Insuffisance rénale : On n'a effectué aucune étude auprès de patients souffrant d'insuffisance rénale. Cependant, certaines études portant sur l'insuline humaine ont permis de démontrer la présence de taux accrus d'insuline circulante chez les patients atteints d'une insuffisance rénale. Il peut donc être nécessaire d'intensifier la surveillance glycémique et d'ajuster la dose d'insuline ou d'analogue de l'insuline, y compris LANTUS, en présence d'un dysfonctionnement rénal (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Insuffisance rénale, hépatique, biliaire ou pancréatique).

Grossesse : Aucune étude n'a été effectuée sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de LANTUS chez la femme enceinte (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières).

Obésité : Au cours des essais cliniques comparatifs, portant entre autres sur des patients dont l'indice de masse corporelle (IMC) pouvait atteindre 49,6 kg/m^2, l'analyse de sous-groupes établis en fonction de l'IMC n'a fait ressortir aucune différence entre l'insuline glargine et l'insuline humaine NPH sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité.

Tabagisme : On ne possède pas de renseignements sur les effets du tabagisme sur la pharmacocinétique de LANTUS.

Durée d'action

La durée d'action prolongée (jusqu'à 24 heures) de LANTUS est directement liée à son taux d'absorption plus lent, ce qui permet son administration par voie sous-cutanée 1 seule fois par jour. La courbe d'activité en fonction du temps des insulines, y compris LANTUS, est sujette à la variabilité interindividuelle et aussi intra-individuelle. Les doses et le moment de l'administration de l'antidiabétique doivent être déterminés et ajustés en fonction de chaque patient afin d'atteindre les valeurs glycémiques recherchées.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Fioles

Fioles intactes :
Les fioles LANTUS qui n'ont pas été ouvertes doivent être conservées au réfrigérateur, à une température se situant entre 2 et 8 °C. Garder LANTUS à l'abri des sources directes de chaleur et de lumière. LANTUS ne doit pas être gardé au congélateur ni exposé au gel. Si le produit gèle ou qu'il est exposé à une chaleur excessive, il doit être jeté.

Fioles ouvertes (en cours d'utilisation) :
Les fioles LANTUS ouvertes peuvent être conservées au réfrigérateur ou non (à une température se situant entre 15 et 30 °C) jusqu'à 28 jours, pourvu qu'elles soient gardées à l'abri de la chaleur et de la lumière directes et que la température ne dépasse pas 30 °C. Les fioles LANTUS qui ont été ouvertes doivent être jetées au bout de 28 jours, même si elles contiennent de l'insuline et peu importe si elles ont été réfrigérées ou non.

Les fioles LANTUS qui ont été ouvertes ne doivent pas être gardées au congélateur ni exposées au gel. Si les fioles gèlent ou qu'elles sont exposées à une chaleur excessive, elles doivent être jetées.

Cartouches

Cartouches intactes :
Les cartouches LANTUS qui n'ont pas été ouvertes doivent être conservées au réfrigérateur, à une température se situant entre 2 et 8 °C. Garder LANTUS à l'abri des sources directes de chaleur et de lumière. LANTUS ne doit pas être gardé au congélateur ni exposé au gel. Si le produit gèle ou qu'il est exposé à une chaleur excessive, il doit être jeté.

Cartouches ouvertes (en cours d'utilisation) :
Les cartouches LANTUS ouvertes qui ont été insérées dans un stylo injecteur ne doivent pas être réfrigérées, mais plutôt conservées jusqu'à 28 jours à une température se situant entre 15 et 30 ºC, pourvu qu'elles soient gardées à l'abri de la chaleur et de la lumière directes et que la température ne dépasse pas 30 °C. Si la cartouche contient encore de l'insuline après 28 jours ou qu'elle est exposée à une chaleur excessive, elle doit être jetée. La cartouche ouverte en cours d'utilisation ne doit jamais être retirée du stylo injecteur, puis réinsérée par la suite.

Stylos injecteurs SoloSTAR®

Stylos injecteurs SoloSTAR (emballage intact) :
Les stylos injecteurs LANTUS SoloSTAR qui n'ont pas été ouverts doivent être conservés au réfrigérateur, à une température se situant entre 2 et 8 °C. Garder LANTUS à l'abri des sources directes de chaleur et de lumière. Les stylos injecteurs LANTUS SoloSTAR ne doivent pas être gardés au congélateur ni exposés au gel. Si le stylo injecteur LANTUS SoloSTAR gèle ou qu'il est exposé à une chaleur excessive, il doit être jeté.

Stylos injecteurs SoloSTAR (en cours d'utilisation) :
Les stylos injecteurs LANTUS SoloSTAR ouverts en cours d'utilisation ne doivent pas être réfrigérés, mais plutôt conservés jusqu'à 28 jours à une température se situant entre 15 et 30 ºC, pourvu qu'ils soient gardés à l'abri de la chaleur et de la lumière directes et que la température ne dépasse pas 30 °C. Si le stylo injecteur LANTUS SoloSTAR contient encore de l'insuline après 28 jours ou qu'il est exposé à une chaleur excessive, il doit être jeté.

Les stylos injecteurs LANTUS SoloSTAR qui ont été ouverts ne doivent pas être gardés au congélateur ni exposés au gel. Si les stylos injecteurs LANTUS SoloSTAR gèlent, ils doivent être jetés.

Comme on doit le faire pour tout médicament ou dispositif d'injection, garder ce produit hors de la portée des enfants.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Directives à l'intention du patient
LANTUS ne doit être administré que si la solution est limpide et incolore, exempte de particules en suspension (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Administration). LANTUS est une solution claire; il ne s'agit pas d'une suspension. LANTUS peut être confondu avec d'autres types d'insuline, car il a une apparence semblable à celle des insulines à courte durée d'action et son nom rappelle celui de la marque d'insulines « Lente ». Il n'est pas nécessaire d'agiter la fiole, la cartouche ou le stylo injecteur SoloSTAR ou de les faire rouler entre ses mains avant d'en administrer le contenu. On doit avertir les patients de ne pas mélanger LANTUS avec une autre insuline ni de le diluer avec une autre solution (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

On doit informer le patient des diverses modalités de prise en charge de sa maladie, incluant la surveillance de la glycémie, la technique d'injection ainsi que le traitement des épisodes

d'hypoglycémie et d'hyperglycémie. Il est également important de le renseigner sur les mesures à prendre dans certaines situations particulières, par exemple, s'il présente une maladie concomitante, des troubles émotionnels ou du stress, s'il oublie de se donner une injection, s'il s'administre une dose insuffisante ou excessive, si son apport alimentaire est inadéquat, ou encore, s'il saute un repas. Le degré de participation du patient à la prise en charge de son diabète est variable et généralement déterminé par le médecin.

L'insulinothérapie exige une vigilance constante en raison des risques d'hyperglycémie et d'hypoglycémie qu'elle comporte. Les patients et leurs proches doivent savoir comment intervenir en cas d'hyperglycémie ou d'hypoglycémie avérée ou suspectée, et quand en informer le médecin.

On doit aviser les patientes diabétiques qui deviennent enceintes ou qui envisagent de le devenir d'en informer leur médecin.

Voir aussi la section RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR. On doit indiquer aux patients de lire le feuillet de renseignements fourni avec LANTUS EN FIOLE, LANTUS EN CARTOUCHE et LANTUS SOLOSTAR pour obtenir de l'information additionnelle. On doit également indiquer aux patients de lire le mode d'emploi des stylos injecteurs ClikSTAR et JuniorSTAR ou le manuel d'utilisateur pour LANTUS SoloSTAR pour obtenir plus de détails sur l'utilisation de ces dispositifs.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les fioles, les cartouches et les stylos injecteurs SoloSTAR contiennent une solution stérile d'insuline glargine pour administration par injection. LANTUS (insuline glargine injectable [ADN recombiné]) consiste en de l'insuline glargine dissoute dans une solution aqueuse claire.

Chaque millilitre de LANTUS (insuline glargine injectable) contient 100 unités d'insuline glargine. Chaque millilitre renferme aussi les excipients suivants : de la glycérine à 85 %, du polysorbate 20 (fioles de 10 mL seulement), du m-crésol, du zinc et de l'eau pour injection. La solution LANTUS a un pH de 4 environ. De l'acide chlorhydrique et de l'hydroxyde de sodium en solution aqueuse sont ajoutés pour ajuster le pH.

LANTUS (insuline glargine [ADN recombiné]) 100 unités par mL (100-U) est offert dans les formats suivants :

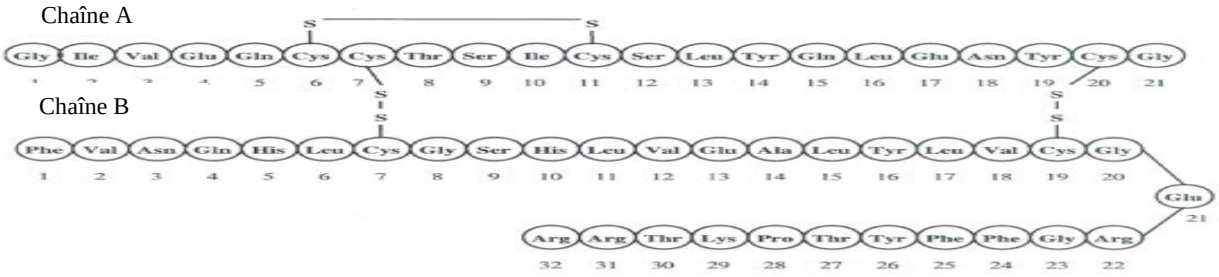
- Fioles de 10 mL.
- Cartouches de 3 mL, boîte de 5, à utiliser seulement avec les stylos injecteurs ClikSTAR et JuniorSTAR.
- Stylos injecteurs jetables préremplis SoloSTAR de 3 mL, boîte de 5.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune :	insuline glargine (ADN recombiné)
Nom chimique :	21^{A}-Gly-30^{B}a-L-Arg-30^{B}b-L-Arg-insuline humaine
Formule moléculaire :	$C_{267}H_{404}N_{72}O_{78}S_6$
Masse moléculaire :	6063 daltons
Formule développée :	


Chaîne A
Gly Ile Val Glu Gln Cys Cys Thr Ser Ile Cys Ser Leu Tyr Gln Leu Glu Asn Tyr Cys Gly
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21
Chaîne B
Phe Val Asn Gln His Leu Cys Gly Ser His Leu Val Glu Ala Leu Tyr Leu Val Cys Gly
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20
Glu
21
Arg Arg Thr Lys Pro Thr Tyr Phe Phe Gly Arg
32 31 30 29 28 27 26 25 24 23 22

Propriétés physicochimiques :	fine poudre blanche
Solubilité :	3 à 7 µg/mL à un pH de 7, au moins 10 mg/mL à un pH de 5 et plus de 100 mg/mL à un pH de 2

ESSAIS CLINIQUES

On a comparé l'innocuité et l'efficacité de l'insuline glargine, administrée 1 f.p.j. au coucher, à celles de l'insuline humaine NPH, administrée 1 ou 2 f.p.j., dans le cadre d'études menées en mode parallèle ouvert, après randomisation de 2327 adultes et 518 enfants atteints de diabète de type 1 et de 1563 adultes atteints de diabète de type 2.

En général, l'administration d'insuline glargine a permis de maintenir l'équilibre glycémique chez ces patients, comme l'ont prouvé le taux d'hémoglobine glycosylée et la glycémie à jeun.

Diabète de type 1 chez l'adulte (voir le tableau 5). Dans le cadre de 2 essais comparatifs de grande envergure de phase III, d'une durée de 28 semaines (études 3001 et 3004, *n* = 1119), des patients atteints de diabète de type 1 ont été randomisés afin de recevoir une insulinothérapie selon un schéma basal-bolus, soit par LANTUS (insuline glargine) 1 f.p.j., soit par de l'insuline humaine NPH 1 ou 2 f.p.j. Les patients recevaient en plus de l'insuline humaine régulière avant chaque repas. L'administration uniquotidienne de LANTUS ou de l'insuline humaine NPH se faisait au coucher, tandis que l'administration biquotidienne de l'insuline humaine NPH se faisait le matin et au coucher. Dans ces études, l'administration de LANTUS et de l'insuline humaine NPH a produit un effet comparable sur le taux d'hémoglobine glycosylée et sur la fréquence globale d'hypoglycémie.

Dans une autre étude comparative de grande envergure de phase III avec randomisation (étude 3005, *n* = 619), des patients présentant un diabète de type 1 ont été traités durant 16 semaines selon un schéma d'insulinothérapie basal-bolus comportant l'administration d'insuline basale (LANTUS ou insuline humaine NPH) et d'insuline lispro avant chaque repas. LANTUS était injecté 1 f.p.j. au coucher et l'insuline humaine NPH était administrée 1 ou 2 f.p.j. Dans cette étude, l'administration de LANTUS et de l'insuline humaine NPH a produit un effet comparable sur le taux d'hémoglobine glycosylée et sur la fréquence globale d'hypoglycémie.

Diabète de type 2 chez l'adulte (voir le tableau 5). LANTUS a été évalué dans le cadre d'une étude comparative de grande envergure de phase III, d'une durée de 52 semaines, avec randomisation des patients (étude 3002, *n* = 570). Le protocole thérapeutique de cet essai clinique incluait une insulinothérapie et l'administration d'hypoglycémiants oraux (sulfonylurées, 93,9 %; biguanides, 51,1 %; acarbose, 12,3 %; ou autres médicaments, 2,8 %; le total des pourcentages étant supérieur à 100 % en raison des traitements d'association). LANTUS, administré 1 f.p.j. au coucher, s'est montré aussi efficace que l'insuline humaine NPH, administrée 1 f.p.j. au coucher, pour abaisser le taux d'hémoglobine glycosylée et la glycémie à jeun. Par ailleurs, on a observé une fréquence d'hypoglycémie peu élevée et similaire dans les groupes traités par LANTUS et par l'insuline humaine NPH.

Dans une autre étude comparative de grande envergure de phase III, d'une durée de 28 semaines, avec randomisation, portant sur des patients atteints de diabète de type 2 ne prenant pas d'hypoglycémiants oraux (étude 3006, *n* = 518), on a évalué un schéma d'insulinothérapie basal-bolus comparant LANTUS, administré 1 f.p.j. au coucher, et l'insuline humaine NPH,

administrée 1 ou 2 f.p.j. Les patients pouvaient aussi s'administrer au besoin de l'insuline humaine régulière avant les repas.

L'administration de LANTUS s'est montrée aussi efficace que celle de l'insuline humaine NPH, administrée 1 ou 2 f.p.j., pour réduire le taux d'hémoglobine glycosylée et la glycémie à jeun, tout en s'accompagnant d'une fréquence similaire d'hypoglycémie.

Diabète de type 2 chez l'adulte (voir le tableau 4). Lors d'une étude ouverte, avec randomisation et groupes parallèles, d'une durée de 24 semaines (étude 4002, *n* = 756), on a ajouté LANTUS ou de l'insuline humaine NPH, à raison de 1 f.p.j. au coucher, au traitement de patients adultes atteints de diabète de type 2 qui prenaient 1 ou 2 hypoglycémiants oraux (sulfonylurées, 88,5 %; biguanides, 82,8 %; ou thiazolidinediones, 9,0 %; le total des pourcentages étant supérieur à 100 % en raison des traitements d'association) et dont le taux d'HbA_{1c} était supérieur à 7,5 % (moyenne de 8,6 %). Dans le but d'atteindre une glycémie plasmatique à jeun ≤ 5,5 mmol/L, les doses de LANTUS et d'insuline humaine NPH ont été déterminées en fonction du schéma d'ajustement posologique structuré décrit dans le tableau 4.

Tableau 4. Schéma d'ajustement posologique

Période	**Dose ou ajustement de la dose**
Début du traitement	10 U/jour
Ajustement de la dose tous les 7 jours en fonction de la glycémie plasmatique à jeun :	
Glycémie plasmatique à jeun moyenne ≥ 10 mmol/L pendant les 2 derniers jours consécutifs en l'absence d'épisodes hypoglycémiques graves ou de GP* < 4,0 mmol/L	Augmenter la dose quotidienne de 8 U.
Glycémie plasmatique à jeun moyenne ≥ 7,8 mmol/L et < 10 mmol/L pendant les 2 derniers jours consécutifs en l'absence d'épisodes hypoglycémiques graves ou de GP* < 4,0 mmol/L	Augmenter la dose quotidienne de 6 U.
Glycémie plasmatique à jeun moyenne ≥ 6,7 mmol/L et < 7,8 mmol/L pendant les 2 derniers jours consécutifs en l'absence d'épisodes hypoglycémiques graves ou de GP* < 4,0 mmol/L	Augmenter la dose quotidienne de 4 U.
Glycémie plasmatique à jeun moyenne > 5,5 mmol/L et < 6,7 mmol/L pendant les 2 derniers jours consécutifs en l'absence d'épisodes hypoglycémiques graves ou de GP* < 4,0 mmol/L	Augmenter la dose quotidienne de 2 U.
Maintenir ensuite une glycémie plasmatique à jeun ≤ 5,5 mmol/L.	

* GP : glycémie plasmatique

L’application de ce schéma d’ajustement posologique a permis de réduire en moyenne le taux d’HbA1c à 6,96 % chez les patients qui recevaient LANTUS et à 6,97 % chez ceux qui recevaient l’insuline humaine NPH. Plus de la moitié des patients de chaque groupe ont atteint un taux d’$HbA_{1c} \leq 7,0$ % (LANTUS, 58,0 %; insuline humaine NPH, 57,3 %). À la fin de l’étude, la dose quotidienne moyenne administrée s’élevait à 47,2 U dans le groupe traité par LANTUS et à 41,8 UI dans celui traité par l’insuline humaine NPH. Au total, 33,2 % des patients recevant LANTUS ont atteint le paramètre d’efficacité principal (taux d’$HbA_{1c} \leq 7,0$ % en l’absence d’hypoglycémie nocturne confirmée par une glycémie plasmatique $\leq 4,0$ mmol/L) comparativement à 26,7 % des patients qui recevaient l’insuline humaine NPH ($p = 0,0486$).

Au cours de cette étude, un nombre moins élevé de patients ont subi des épisodes hypoglycémiques nocturnes dans le groupe qui recevait LANTUS que dans celui qui recevait l’insuline humaine NPH. On a observé des résultats comparables lors d’autres essais cliniques ayant porté sur le diabète de type 2, l’hypoglycémie nocturne s’étant révélée moins fréquente avec LANTUS qu’avec l’insuline humaine NPH.

Diabète de type 1 et de type 2 chez l’adulte. Le tableau 5 compare les schémas posologiques de LANTUS, administré 1 f.p.j., à ceux de l’insuline humaine NPH, administrée 1 ou 2 f.p.j. Les sous-groupes de patients provenant des études de phase III ont été établis selon que les sujets avaient préalablement suivi ou non une insulinothérapie basale.

Résumé des principaux résultats thérapeutiques des études cliniques :

Tableau 5. Patients adultes

Diabète de type 1					
Population diabétique	Traitement	n[a]	n[b]	Moyenne en fin d'étude (variation moyenne par rapport au départ)	
				Hémoglobine glycosylée (%)[c]	Glycémie à jeun (mmol/L)[c]
Usage préalable d'insuline basale 1 f.p.j.					
avec insuline humaine régulière	LANTUS	222	206	7,98 (0,01)	8,51 (-0,93)
	Insuline humaine NPH	218	205	7,95 (-0,05)	8,16 (-1,21)
avec insuline lispro	LANTUS	73	71	7,11 (-0,25)	8,01 (-1,26)
	Insuline humaine NPH	69	64	7,46 (-0,23)	8,65 (-1,17)
Usage préalable d'insuline basale > 1 f.p.j.					
avec insuline humaine régulière	LANTUS	334	303	7,77 (0,06)	7,83 (-1,31)[d]
	Insuline humaine NPH (x 2)	345	315	7,69 (-0,05)	8,78 (-0,72)
avec insuline lispro	LANTUS	237	224	7,66 (-0,03)	8,0 (-1,42)[d]
	Insuline humaine NPH (x 2)	240	229	7,64 (-0,05)	8,57 (-0,81)
Diabète de type 2					
Population diabétique	Traitement	n[a]	n[b]	Moyenne en fin d'étude (variation moyenne par rapport au départ)	
				Hémoglobine glycosylée (%)[c]	Glycémie à jeun (mmol/L)[c]
Insuline en association avec un hypoglycémiant oral					
Pas d'usage préalable d'insuline	LANTUS	222	218	8,07 (-1,00)	7,22 (-3,14)
	Insuline humaine NPH	204	194	7,92 (-1,00)	7,29 (-3,19)
Usage préalable d'insuline	LANTUS	67	61	8,71 (-0,14)	7,43 (-0,82)
	Insuline humaine NPH	77	68	8,75 (-0,05)	7,72 (-0,79)
Insuline sans hypoglycémiant oral					
Usage préalable d'insuline basale 1 f.p.j.	LANTUS	52	47	8,07 (-0,34)	8,49 (-0,95)
	Insuline humaine NPH	48	46	7,92 (-0,45)	7,94 (-1,13)
Usage préalable d'insuline basale > 1 f.p.j.	LANTUS	207	184	8,15 (-0,44)	7,71 (-1,34)
	Insuline humaine NPH (x 2)	211	192	7,96 (-0,61)	8,05 (-1,19)

[a] Nombre de patients randomisés et traités
[b] Nombre de patients randomisés, traités et ayant terminé l'étude (sans conclusion hâtive)
[c] Population admise à l'étude
[d] $p < 0,05$; LANTUS comparé à l'insuline humaine NPH

Diabète de type 1 chez l'enfant et l'adolescent (voir le tableau 6)

Étude 3003 : Étude de référence – étude menée en mode parallèle ouvert après randomisation de 349 enfants de 6 à 15 ans atteints de diabète de type 1. Les sujets ont reçu LANTUS 1 f.p.j. pendant 28 semaines ou l'insuline utilisée le plus couramment chez les enfants, l'insuline humaine NPH, administrée 1 ou 2 f.p.j. Comparativement à l'insuline humaine NPH administrée 1 ou 2 f.p.j., LANTUS a permis une réduction significative de la glycémie à jeun, tandis que les taux d'HbA_{1c} et la glycémie sur 24 heures ont été semblables. Les résultats de cette étude démontrent que la maîtrise globale de la glycémie, mesurée par le taux d'HbA_{1c} et la fréquence

des épisodes d'hypoglycémie à la suite de l'ajustement initial de la dose qui a suivi le remplacement de l'insuline humaine NPH administrée avant le début de l'étude par LANTUS, est semblable pour LANTUS et l'insuline humaine NPH, administrée 1 ou 2 f.p.j.

Tableau 6. Enfants et adolescents

Diabète de type 1
Étude 3003

Durée du traitement	28 semaines	
Traitement d'association	Insuline régulière	
	LANTUS	Insuline humaine NPH
Nombre de sujets traités	174	175
Hémoglobine glycosylée		
Moyenne en fin d'étude	8,91	9,18
Variation moyenne ajustée par rapport au départ	+ 0,28	+ 0,27
Dose d'insuline basale		
Moyenne en fin d'étude	18,2	21,1
Variation moyenne par rapport au départ	- 1,3	+ 2,4
Dose totale d'insuline		
Moyenne en fin d'étude	45,0	46,0
Variation moyenne par rapport au départ	+ 1,9	+ 3,4
Glycémie à jeun (mmol/L)		
Moyenne en fin d'étude	9,48	10,15
Variation moyenne ajustée par rapport au départ	- 1,29	- 0,68

Étude 3013 : Étude pivot – prolongation de l'étude 3003, soit une étude de suivi à long terme ouverte et non comparative dans le cadre de laquelle on a observé, pendant une période de 201 à 1159 jours, 143 patients de l'étude 3003 qui avaient reçu LANTUS et qui étaient parvenus à un équilibre glycémique. De ce nombre, 26 patients ont abandonné l'étude pour des raisons administratives ou inconnues. L'équilibre glycémique établi lors de l'étude 3003 a été maintenu pendant l'étude de prolongation, malgré une hausse de 0,35 % du taux d'HbA_{1c} par rapport aux valeurs de départ de l'étude 3003. Cette hausse peut être attribuable à différents facteurs comme un amenuisement de la maîtrise avec le temps et la puberté, qui a souvent un effet nuisible sur l'équilibre glycémique et est associée à une plus grande insulinorésistance et à une augmentation des besoins en insuline. Bien que moins fréquente dans la population d'âge postpubertaire, l'absence d'insulinothérapie intensive pourrait également constituer un autre facteur, car les pédiatres et les parents craignent souvent les effets nocifs de l'hypoglycémie chez l'enfant.

Étude 4005 : Étude comparative ouverte avec randomisation et permutation croisée menée auprès de 26 sujets âgés de 12 à 20 ans et ayant atteint au moins le stade B2G2 de la classification de Tanner (stades de la puberté). Les sujets ont reçu chacun des 2 schémas posologiques pendant 16 semaines, soit LANTUS associé à de l'insuline lispro et de l'insuline humaine NPH associée à de l'insuline humaine régulière. Cet essai complémentaire n'avait toutefois pas été conçu avec la puissance nécessaire pour déterminer si le principal paramètre d'évaluation était significatif.

La fréquence plus élevée des épisodes d'hypoglycémie symptomatiques lors de l'emploi de LANTUS (308 *vs* 237) n'a été observée qu'au cours de la deuxième permutation et a été associée à un taux d'HbA_{1c} inférieur pour LANTUS (8,6 % *vs* 9,9 %).

L'association LANTUS et insuline lispro a été retenue afin de reproduire au mieux la réponse normale à l'insuline physiologique pendant le jour. La durée d'action de 24 heures, sans pic prononcé, de LANTUS s'approche davantage de l'insulinosécrétion basale par le pancréas comparativement à l'insuline humaine NPH, et l'insuline lispro apparaît dans le plasma et en disparaît plus rapidement que l'insuline humaine régulière, ce qui se traduit par des variations moindres de la glycémie aux repas et une fréquence réduite d'hypoglycémie postprandiale, comparativement à l'insuline humaine régulière.

Lors de l'étude 3003, la glycémie sur 24 heures et le taux d'HbA_{1c} ont été semblables pour LANTUS et l'insuline humaine NPH. Dans l'étude de prolongation non comparative (étude 3013), l'équilibre glycémique établi au cours de l'étude 3003 a été maintenu, malgré une augmentation de 0,35 % du taux d'HbA_{1c} par rapport aux valeurs de départ de l'étude 3003.

Au cours de la période initiale (et de la période d'ajustement posologique qui suit) de toute insulinothérapie, le risque d'hypoglycémie est plus élevé qu'une fois que la dose a été stabilisée. Dans le cadre des essais menés chez les enfants où l'on a comparé LANTUS à l'insuline humaine NPH, tous les patients recevaient déjà de l'insuline humaine NPH avant le début de l'étude, et le schéma posologique a été maintenu chez les patients qui ont été répartis dans le groupe de l'insuline humaine NPH. Les patients qui ont été répartis dans le groupe recevant LANTUS ont, par contre, tous dû passer par une phase d'ajustement de la dose de la nouvelle insuline, ce qui pourrait dans une large mesure avoir été à l'origine du plus grand nombre d'épisodes d'hypoglycémie observés au cours de cette phase dans ce groupe. De plus, dans certaines études (l'étude 4005 notamment), la glycémie et les taux d'HbA_{1c} étaient plus bas dans le groupe recevant LANTUS que dans celui recevant l'insuline humaine NPH lors de la phase d'ajustement de la dose, ce qui favoriserait également la survenue d'épisodes d'hypoglycémie. Après la période initiale du traitement dans le cadre de l'étude 3003, LANTUS a été associé à une réduction significativement plus importante de la glycémie à jeun moyenne, et aucune différence significative des taux d'HbA_{1c}, de la glycémie sur 24 heures et de la fréquence des épisodes d'hypoglycémie n'a été observée entre LANTUS et l'insuline humaine NPH administrée 1 ou 2 f.p.j. Après la période initiale de l'étude 4005 avec permutation croisée, LANTUS n'a été associé à aucune différence significative de la glycémie à jeun, de la glycémie sur 24 heures ni de la fréquence des épisodes d'hypoglycémie comparativement à l'insuline

humaine NPH. Au cours de la première phase de traitement de l'étude 4005, le taux d'HbA_{1c} a diminué dans les 2 groupes de traitement. Au cours de la deuxième phase de traitement, l'amélioration des taux d'HbA_{1c} s'est maintenue dans le groupe recevant LANTUS et l'insuline lispro, tandis que ces taux ont augmenté chez les sujets qui sont passés à l'insuline humaine NPH associée à l'insuline humaine régulière.

Souplesse du schéma d'administration quotidien de LANTUS

Les profils d'innocuité et d'efficacité de LANTUS administré à divers moments de la journée, soit avant le petit-déjeuner, avant le souper ou au coucher, ont été évalués lors d'une étude comparative de grande envergure, avec randomisation (étude 4007, *n* = 378), réalisée chez des patients atteints de diabète de type 1 recevant déjà de l'insuline lispro avant chaque repas. Selon les résultats de cette étude, l'administration de LANTUS à différents moments de la journée a permis d'obtenir une maîtrise glycémique comparable à celle observée lorsque le médicament était administré au coucher (voir le tableau 7).

Par ailleurs, les profils d'innocuité et d'efficacité de LANTUS administré avant le petit-déjeuner ou au coucher ont également fait l'objet d'une étude de grande envergure avec randomisation et comparateur actif (étude 4001, *n* = 697) auprès de patients atteints de diabète de type 2 dont la glycémie n'était plus adéquatement maîtrisée par les hypoglycémiants oraux. Tous les participants de l'étude recevaient également AMARYL® (glimépiride), à raison de 3 mg par jour. Ainsi, dans cette étude, LANTUS a permis de réduire tout aussi efficacement le taux d'HbA_{1c} qu'il soit administré avant le petit-déjeuner ou au coucher. L'administration de LANTUS au petit-déjeuner s'est également révélée d'une efficacité comparable à celle offerte par l'insuline humaine NPH administrée au coucher (voir le tableau 7).

Tableau 7. Souplesse du schéma d'administration quotidien de LANTUS en présence de diabète de type 1 ou de type 2

Population diabétique Durée du traitement Traitement d'association	Diabète de type 1 24 semaines Insuline lispro			Diabète de type 2 24 semaines AMARYL® (glimépiride)		
	LANTUS			LANTUS		NPH
	Au petit-déjeuner	Au souper	Au coucher	Au petit-déjeuner	Au coucher	Au coucher
n[a]	112	124	128	234	226	227
n[b]	104	123	125	226	211	205
Hémoglobine glycosylée[c]						
Moyenne au début de l'étude	7,56	7,53	7,61	9,13	9,07	9,09
Moyenne en fin d'étude	7,39	7,42	7,57	7,87	8,12	8,27
Variation moyenne par rapport au départ	-0,17	-0,11	-0,04	-1,26	-0,95	-0,83
Dose d'insuline basale (U)[c]						
Moyenne en fin d'étude	27,3	24,6	22,8	40,4	38,5	36,8
Variation moyenne par rapport au départ	5	1,8	1,5			
Dose totale d'insuline (U)[c]				s.o.	s.o.	s.o.
Moyenne en fin d'étude	53,3	54,7	51,5			
Variation moyenne par rapport au départ	1,6	3	2,3			

a Nombre de patients randomisés et traités
b Nombre de patients randomisés, traités et ayant terminé l'étude (sans conclusion hâtive)
c Population admise à l'étude

Toutes les données recueillies au cours des traitements prévus au protocole ont été comprises dans les calculs chaque fois que cela était possible, à moins d'indications contraires dans un but particulier (par exemple, si le protocole prévoyait l'exclusion des patients se retirant tout au début de l'étude), que les sujets se soient retirés ou non pendant l'étude.

Étude comparative de biodisponibilité
Lors d'un essai comparatif mené à double insu, avec randomisation et permutation croisée à 4 variables auprès d'hommes volontaires en bonne santé, LANTUS en association avec du polysorbate 20 (produit d'épreuve) s'est révélé bioéquivalent à LANTUS seul (produit de référence).

Tableau 8. Paramètres pharmacocinétiques – Données fondées sur les concentrations sériques d'insuline mesurées lors de l'essai

LANTUS **(Préparation : 100 U/mL; posologie : 0,4 U/kg de poids corporel)** **Données fondées sur les concentrations sériques d'insuline mesurées lors de l'essai** **Moyenne géométrique** **Moyenne arithmétique (CV %)**				
Paramètre	**Produit d'épreuve – LANTUS + polysorbate 20**	**Produit de référence – LANTUS** (sanofi-aventis Deutschland GmbH, Allemagne)	**Rapport des moyennes géométriques (%)**	**Intervalle de confiance (90 %)**
$ASC_{(0-24)}$ (µU.h/mL)	343 359 (34 %)	355 367 (26 %)	96,6	(91,0; 102,6)
$ASC_{(0-inf)}$ (µU.h/mL)	672 716 (37)	694 757 (46)	96,9	(87,1; 107,7)
C_{max} (µU/mL)	20 21 (34 %)	22 23 (28 %)	89,6	(83,5; 96,1)
T_{max}[1] (h)	14,4 (1,0 – 30,0)	12,5 (0,5 – 30,0)		
$T_{½}$[2] (h)	14,3 (59 %)	16,0 (96 %)		

[1] Représenté sous forme de médiane (étendue) seulement.
[2] Représenté sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.

Tableau 9. Paramètres pharmacodynamiques – Données normalisées fondées sur la vitesse de perfusion du glucose mesurée lors de l'essai

LANTUS **(Préparation : 100 U/mL; posologie : 0,4 U/kg de poids corporel)** **Données normalisées fondées sur la vitesse de perfusion du glucose (VPG) mesurée lors de l'essai** **Moyenne arithmétique (CV %)** **Moyenne géométrique**				
Paramètre	**Produit d'épreuve – LANTUS + polysorbate 20**	**Produit de référence – LANTUS** (sanofi-aventis Deutschland GmbH, Allemagne)	**Rapport des moyennes (%)**	**Intervalle de confiance (90 %)**
ASC $_{(0\text{-}24)}$ (mg/kg)	2373 (41 %) 2195	2367 (40 %) 2197	100,1	(88,1; 113,8)
ASC $_{(0\text{-}fin)}$ (mg/kg)	2796 (39 %) 2605	2743 (37 %) 2576	101,9	(90,6; 114,7)
VPG_{max} [1] (mg/[min.kg])	3,1 (35 %)	3,2 (42 %)	95,6	(83,3; 109,7)
Délai d'atteinte de la VPG_{max} [2](h)	12,8 (3,2 – 29,0)	12,5 (5,2 – 30,0)		

[1] Selon les profils de VPG ajustés. Représenté sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.
[2] Selon les profils de VPG ajustés. Représenté sous forme de médiane (étendue) seulement

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

L'insuline glargine est métabolisée en deux métabolites actifs, M1 et M2.

Liaison au récepteur de l'insuline : des études *in vitro* indiquent que l'affinité de l'insuline glargine et de ses métabolites M1 et M2 pour les récepteurs de l'insuline humaine est plus faible que celle de l'insuline humaine (0,68; 0,48 et 0,74 respectivement).

Liaison au récepteur IGF-1 : l'affinité de l'insuline glargine pour le récepteur humain IGF-1 est environ 5 à 8 fois plus élevée que celle de l'insuline humaine (mais environ 70 à 80 fois plus faible que celle de l'IGF-1, tandis que M1 et M2 se lient au récepteur IGF-1 avec une affinité plus faible que celle de l'insuline humaine (0,4-0,5 et 0,7-0,8; respectivement).

TOXICOLOGIE

Études de toxicité aiguë : On a étudié la toxicité aiguë de l'administration i.v. et s.c. de l'insuline glargine chez la souris et chez le rat. La DL50 pour chaque espèce a été égale ou supérieure à 1000 U/kg.

Études de toxicité chronique : Les études de toxicité portant sur l'administration répétée de doses d'insuline glargine par voie sous-cutanée chez la souris, le rat et le chien n'ont produit que les résultats pharmacodynamiques escomptés.

Études de cancérogénicité : Des études d'une durée de 2 ans destinées à évaluer la cancérogénicité de l'insuline glargine ont été effectuées chez la souris et le rat avec 3 doses distinctes. Les résultats de ces études ne laissent supposer aucun pouvoir cancérogène de l'insuline glargine chez l'humain.

Des études standards d'une durée de 2 ans visant à évaluer la cancérogénicité de l'insuline glargine ont été réalisées chez le rat et la souris à des doses allant jusqu'à 0,455 mg/kg, ce qui représente respectivement environ 10 fois et 5 fois la dose de départ sous-cutanée de 10 U (0,008 mg/kg/jour) recommandée chez l'humain, en mg/m2. Les résultats obtenus chez les souris femelles ne se sont pas révélés concluants en raison du taux de mortalité excessif observé chez tous les groupes aux doses étudiées. Aucune raison n'a pu expliquer clairement ce taux excessif. Un effet semblable a été observé chez les souris femelles des groupes témoins : la mortalité chez les souris témoins ayant reçu la solution saline (34 %) a été comparable à la mortalité chez les souris femelles ayant reçu des doses élevées (28 %), tandis que chez celles ayant reçu l'insuline de comparaison dans un autre excipient, la mortalité a atteint 42 %, un taux se situant dans la plage des taux observés chez les souris femelles ayant reçu des doses faibles (46 %). En revanche, la mortalité a été la même chez les souris mâles ayant reçu la solution saline et l'insuline de comparaison dans un autre excipient (16 % pour les 2 groupes). Par conséquent, ces résultats sont considérés comme étant accidentels et attribuables à la variabilité biologique. On a constaté la présence d'histiocytomes au point d'injection chez les rats mâles (observation statistiquement significative) et chez les souris mâles (observation non statistiquement significative) des groupes ayant reçu l'insuline dans un excipient acide. Ce type de tumeurs n'a toutefois pas été observé chez les femelles des 2 espèces, chez les animaux des groupes témoins ayant reçu la solution saline ou chez ceux ayant reçu l'insuline de comparaison dans un autre excipient. La pertinence de ces résultats chez l'humain n'a pas été établie.

Études de mutagénicité : Les épreuves de détection de mutagenèse pratiquées sur bactéries et sur cellules mammaliennes (test d'Ames et épreuve avec HGPRT) et la recherche des aberrations chromosomiques (in vitro sur des cellules V79 et in vivo sur des hamsters chinois) ont conclu à l'absence de pouvoir mutagène de l'insuline glargine.

Études de toxicité sur la reproduction : À la suite d'une étude d'embryotoxicité chez le rat, on a observé une hypoglycémie mais pas de toxicité maternelle. L'insuline glargine n'a pas démontré de pouvoir embryotoxique ni tératogène. À l'issue d'une étude d'embryotoxicité chez le lapin, on a observé une toxicité embryofœtale et maternelle (choc hypoglycémique et mortalité intra-utérine) d'origine hypoglycémique, y compris des anomalies isolées, dans les groupes recevant la dose intermédiaire et la forte dose. Des effets similaires ont été constatés avec l'insuline humaine NPH.

Dans une étude portant à la fois sur la fertilité et sur la prénatalité et la postnatalité, on a administré par voie sous-cutanée à des rats mâles et femelles des doses allant jusqu'à 0,36 mg/kg/jour, ce qui représente environ 7 fois la dose de départ sous-cutanée de 10 U (0,008 mg/kg/jour) recommandée chez l'humain en mg/m^2. On a observé une toxicité maternelle imputable à une hypoglycémie proportionnelle à la dose, incluant quelques décès. Par conséquent, on a relevé une réduction du taux des naissances uniquement dans le groupe recevant la forte dose. Des effets similaires ont été observés avec l'insuline humaine NPH.

Des études menées chez le rat à des doses représentant jusqu'à 40 fois la dose quotidienne moyenne d'insuline basale chez l'être humain (0,5 U/kg) et une étude menée chez le lapin à des doses représentant 2 fois la dose utilisée chez l'être humain (0,5 U/kg) n'ont pas fait ressortir d'effets nocifs directs sur la gestation aux différents stades de gravidité. Les effets de l'insuline glargine n'ont généralement pas été différents de ceux observés avec l'insuline humaine régulière; chez le lapin, toutefois, 5 fœtus provenant de 2 portées de femelles traitées par la dose élevée ont présenté une dilatation des ventricules cérébraux.

Comme les études de reproduction chez l'animal ne sont pas toujours prédictives de la réponse chez l'être humain, ce médicament ne doit être utilisé durant la grossesse que si l'état clinique le justifie.

RÉFÉRENCES

1. American Diabetes Association. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* January 1999:22(1):70-73.

2. American Diabetes Association. Gestational diabetes. *Diabetes Care* January 1999:22(1):74-76.

3. American Diabetes Association. Insulin administration. *Diabetes Care* January 1999:22(1):83-86.

4. American Diabetes Association. Insulin administration. *Diabetes Care* January 2004:27(1):106-109.

5. American Diabetes Association. Preconception care of women with diabetes. *Diabetes Care* January 1999:22(1):62-65.

6. American Diabetes Association. Standards of care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* January 1999:22(1):32-41.

7. Barnett AH, Owens DR. Insulin analogues. *Lancet* 1997;349:47-51.

8. Birkeland KI. Improving glycaemic control with current therapies. *Diabet Med* 1998;15(4):13-19.

9. Bolli GB, Gale EAM. Hypoglycemia. In: Alberti KGMM, DeFronzo RA, Keen H, Zimmet P. International Textbook of Diabetes Mellitus. Chichester, Angleterre: John Wiley & Sons 1992:1131-1149.

10. Davidson JK, Galloway JA, Chance RE. Insulin therapy. In: Davidson JK. Clinical Diabetes Mellitus. A Problem-Oriented Approach. New York: Thieme Medical Publishers, Inc.1991:266-332.

11. Di Cianni G, Torlone E, Lencioni C et al. Perinatal outcomes associated with the use of glargine during pregnancy. Diabetic Med. 2008;25:993-6.

12. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, Pogue J, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC, Rydén LE, Yusuf S. *Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia.* N Engl J Med 2012;367:319-28.

13. Home PD, Alberti KGMM. Insulin therapy. In: Alberti KGMM, DeFronzo RA, Keen H, Zimmet P. International Textbook of Diabetes Mellitus. Chichester, Angleterre: John Wiley & Sons 1992: 831-863.

14. Koda-Kimble MA, Rotblatt MD. Diabetes mellitus. In: Young LY, Koda-Kimble MA, editors. Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs. Vancouver: Applied Therapeutics Inc. 1992:72.1-72.53.

15. Lepercq J, Jacqueminet S, Hieronimus S et al. Use of insulin glargine throughout pregnancy in 102 women with type 1 diabetes. Diabetes Metab. 2010;36:209-12

16. Marshall SM, Walker M, Alberti KGMM. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic non-ketotic coma. In: Alberti KGMM, DeFronzo RA, Keen H, Zimmet P. International Textbook of Diabetes Mellitus. Chichester, Angleterre: John Wiley & Sons 1992:1152-1171.

17. Mohn A, Strang S, Wernicke-Panten K, Lang AM, Edge JA, Dunger DB. Nocturnal glucose control and free insulin levels in children with type 1 diabetes by use of the long-acting insulin HOE 901 as part of a three-injection regimen. *Diabetes Care* 2000; 23:557-559.

18. Negrato CA, Rafacho A, Negrato G et al. Glargine vs. NPH insulin therapy in pregnancies complicated by diabetes: an observational cohort study. Diabetes Res and Clin Pract. 2010;89:46-51.

19. Pantalone KM, Faiman C, Olansky L. Insulin glargine use during pregnancy. Endocr Pract. 2011;17:448-55

20. Persson B, Lunell NO. Diabetes mellitus and pregnancy. In: Alberti KGMM, DeFronzo RA, Keen H, Zimmet P. International Textbook of Diabetes Mellitus. Chichester, Angleterre: John Wiley & Sons 1992: 1085-1101.

21. Peters AL, Davidson MB. Aging and diabetes. In: Alberti KGMM, DeFronzo RA, Keen H, Zimmet P. International Textbook of Diabetes Mellitus. Chichester, Angleterre: John Wiley & Sons 1992:1103-1128.

22. Pickup JC, Williams G, EDITOR. The pharmacokinetics of insulin. In: Pickup JC, Williams G. Textbook of Diabetes. Oxford: Blackwell Science Ltd, 1997:32.1-2.14.

23. Pickup JC, Williams G, EDITOR. Insulin injection treatment and its complications. In: Pickup JC, Williams G. Textbook of Diabetes. Oxford: Blackwell Science Ltd, 1997:33.1-33.20.

24. Pickup JC, Williams G, EDITOR. Acute metabolic complications of diabetes: diabetic ketoacidosis, hyperosmolar non-ketotic syndrome and lactic acidosis. In: Pickup JC, Williams G. Textbook of Diabetes. Oxford: Blackwell Science Ltd, 1997:39.1-39.23.

25. Pickup JC, Williams G, EDITOR. Hypoglycaemia in diabetes mellitus. In: Pickup JC, Williams G. Textbook of Diabetes. Oxford: Blackwell Science Ltd, 1997:40.1-40.23.

26. Pickup JC, Williams G, EDITOR. Pregnancy and diabetes mellitus. In: Pickup JC, Williams G. Textbook of Diabetes. Oxford: Blackwell Science Ltd, 1997:72.1-72.34.

27. Pollex EK, Feig DS, Lubetsky A et al. Insulin glargine safety in pregnancy: a transplacental transfer study. Diabetes Care. 2010;33:29-33.

28. E. Pollex, M. E. Moretti, G. Koren et al. Safety of insulin glargine use in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Ann Pharmacother. 2011 ;45:9-16

29. Ratner RE. Type 2 diabetes mellitus: The grand overview. *Diabetic Med* 1998;15(4):4-7.

30. Rossetti L, Giaccari A, DeFronzo RA. Glucose toxicity. *Diabetes Care* June 1990;13(6):610-630.

31. Schober E, Schoenle E, Van Dyk J, Wernicke-Panten K. Comparative Trial Between Insulin Glargine and NPH Insulin in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes. Diabetes Care 2001;24:2005-2006.

32. Skyler JS. Lessons from studies of insulin in pharmacokinetics. *Diabetes Care* 1986;9(6):666-667.

33. Unger RH, Grundy S. Hyperglycaemia as an inducer as well as a consequence of impaired islet cell function and insulin resistance: implications for the management of diabetes. *Diabetologia* March 1985;28(3):119-121.

IMPORTANT : À LIRE ATTENTIVEMENT

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

LANTUS® en fiole
insuline glargine (ADN recombiné)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit publiée à la suite de l'approbation de LANTUS pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de LANTUS. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre professionnel de la santé.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :
LANTUS [insuline glargine injectable (ADN recombiné)] est un analogue de l'insuline humaine obtenu par recombinaison génétique. Cet agent hypoglycémiant à action prolongée doit être administré par voie sous-cutanée (sous la peau) 1 seule fois par jour. LANTUS est indiqué dans le traitement des patients de plus de 17 ans atteints de diabète de type 1 ou de type 2 devant prendre de l'insuline basale (à action prolongée) afin de maîtriser leur glycémie. LANTUS est aussi indiqué dans le traitement des enfants (> 6 ans) atteints de diabète de type 1 devant prendre de l'insuline basale (à action prolongée) afin de maîtriser leur glycémie.

Effets de ce médicament :
L'insuline est une hormone produite par le pancréas, une glande volumineuse située près de l'estomac. Cette hormone est indispensable à la bonne utilisation de la nourriture par votre organisme, en particulier des sucres. Le diabète se manifeste soit quand votre pancréas est incapable de produire une quantité suffisante d'insuline pour répondre aux besoins de votre organisme, soit lorsque votre organisme est incapable d'utiliser l'insuline que vous produisez normalement correctement.

Quand votre organisme ne produit plus une quantité suffisante d'insuline, il faut lui en fournir de l'extérieur, et c'est pourquoi vous devez recevoir des injections d'insuline. LANTUS est un produit semblable à l'insuline produite par votre organisme.

Les injections d'insuline, telles que LANTUS, jouent un rôle clé dans le contrôle de votre diabète. En plus d'une bonne insulinothérapie, il est important de maintenir un mode de vie sain : cela comprend une alimentation équilibrée, faire de l'exercice ou toute autre activité physique de façon régulière, soigneusement surveiller votre glycémie et suivre les recommandations de votre professionnel de santé. Ces gestes simples complémenteront votre insulinothérapie et vous aideront au final à garantir un meilleur contrôle de votre diabète.

On vous a expliqué comment vérifier régulièrement votre taux de sucre dans le sang et/ou dans l'urine. Il est très important de le vérifier encore plus souvent lorsque vous changez d'insuline ou que vous modifiez votre dose d'insuline. Si vos analyses de sang indiquent régulièrement des taux de sucre plus bas ou plus élevés que la normale, ou encore, si vos analyses d'urine révèlent la présence de glucose de façon répétée, cela signifie que votre diabète n'est pas bien maîtrisé; vous devez donc en informer votre professionnel de la santé.

Les injections d'insuline jouent un rôle important dans le maintien de la maîtrise de votre diabète. Cependant, votre mode de vie – votre régime alimentaire, la surveillance rigoureuse de votre taux de sucre dans le sang, la pratique d'exercices ou d'activités physiques planifiées – de même que le respect des recommandations de votre professionnel de la santé contribuent aussi, avec l'insuline, à maîtriser votre diabète.

Gardez toujours à portée de la main une provision d'insuline ainsi qu'une seringue et une aiguille. Portez toujours un bracelet d'identification médicale indiquant que vous êtes diabétique et ayez avec vous des renseignements sur votre diabète pour vous assurer de recevoir les soins appropriés en cas de complications lorsque vous êtes en déplacement.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :
N'utilisez pas LANTUS :
- si vous êtes allergique à ce médicament ou à l'un des ingrédients qui entrent dans la composition de ce produit ou de son contenant;
- si vous souffrez d'acidocétose diabétique; ou
- pour des injections par voie intraveineuse ou intramusculaire.

Ingrédient actif :
L'ingrédient actif contenu dans LANTUS est l'insuline glargine (ADN recombiné).

Ingrédients non médicinaux importants :
Les fioles de 10 mL LANTUS contiennent également les ingrédients non médicinaux suivants : zinc, m-crésol, glycérine à 85 %, polysorbate 20, eau et acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium pour ajuster le pH.

Forme posologique :
LANTUS est présenté sous forme de solution injectable (100 U/mL) et est offert en fioles de 10 mL.

LANTUS est également offert dans les formats suivants :
- Cartouches de 3 mL, boîte de 5, à utiliser seulement avec les stylos injecteurs ClikSTAR et JuniorSTAR.
- Stylos injecteurs jetables préremplis SoloSTAR de 3 mL, boîte de 5.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus souvent associé à l'insuline, y compris LANTUS.
- La surveillance de la glycémie est recommandée chez tous les patients atteints de diabète.
- Une réaction hypoglycémique ou hyperglycémique non corrigée peut provoquer une perte de conscience, le coma ou la mort.
- Toute modification apportée à un traitement par l'insuline doit se faire avec prudence et seulement sous surveillance médicale.
- L'administration de LANTUS par voie intraveineuse ou intramusculaire n'est pas indiquée.
- **On ne doit pas mélanger LANTUS avec une autre insuline ni le diluer dans une autre solution, car le médicament pourrait ne pas produire l'effet voulu.**
- On ne doit administrer l'insuline que si la solution est claire, incolore, et qu'aucune particule solide ne colle aux parois de la fiole ou de la cartouche.

Il pourrait être nécessaire d'ajuster la posologie d'un traitement antidiabétique oral concomitant.

La prise d'un médicament de la classe des thiazolidinediones (comme la rosiglitazone et la pioglitazone), seul ou en association avec d'autres antidiabétiques (dont l'insuline), peut entraîner une insuffisance cardiaque et une enflure des membres inférieurs. Communiquez sans tarder avec votre médecin si vous prenez l'un de ces médicaments et que vous éprouvez des symptômes tels qu'un essoufflement, de la fatigue, une intolérance à l'effort ou une enflure des membres inférieurs.

On a signalé la survenue d'erreurs liées au traitement médicamenteux impliquant l'administration accidentelle d'autres préparations d'insuline, notamment des insulines à courte durée d'action, plutôt que d'insuline glargine. Afin d'éviter que de telles erreurs surviennent, il faut vérifier le nom de l'insuline sur l'étiquette du produit avant toute injection.

L'hypokaliémie (faible taux de potassium) constitue un effet indésirable éventuel de tous les types d'insuline. Vous risquez d'être exposé(e) à un plus haut risque d'hypokaliémie si vous prenez des médicaments pour faire baisser le taux de potassium ou si vous perdez du potassium en raison d'autres causes (p. ex., la diarrhée). Parmi les symptômes d'hypokaliémie, on compte les suivants : fatigue, faiblesse ou spasmes musculaires, constipation, fourmillements ou engourdissement, sensation de battements de cœur sautés ou palpitations.

Si vous souffrez d'une rétinopathie diabétique (affection touchant la rétine de l'œil) et que vous présentez un changement important de la glycémie, la rétinopathie pourrait s'aggraver de façon temporaire. Discutez-en avec votre médecin.

Consultez votre professionnel de la santé AVANT d'utiliser LANTUS si :

- vous prévoyez devenir enceinte, vous êtes enceinte ou vous allaitez votre bébé;
- vous prenez un autre médicament, quel qu'il soit.

INTERACTIONS AVEC LE MÉDICAMENT

Certains médicaments, y compris les produits en vente libre, et certains suppléments alimentaires (comme les vitamines) peuvent modifier les effets de l'insuline. Votre dose d'insuline ou d'autres médicaments pourrait devoir être modifiée après consultation avec votre professionnel de la santé si vous prenez l'un de ces produits. Lisez la section « Utilisation appropriée de ce médicament » ci-dessous pour connaître les interactions médicamenteuses possibles avec l'insuline.

DIRECTIVES D'EMPLOI

Votre médecin vous a prescrit le type d'insuline qui lui semblait le mieux pour vous. N'UTILISEZ JAMAIS UNE AUTRE PRÉPARATION D'INSULINE, À MOINS QUE VOTRE MÉDECIN NE VOUS LE RECOMMANDE.

LANTUS est une solution claire qui ressemble à certaines insulines à courte durée d'action. Vérifiez toujours le nom de l'insuline sur vos étiquettes d'emballage et de fioles que vous récupérez à la pharmacie pour vous assurer qu'il s'agit bien de la même que celle prescrite par votre médecin.

Seringue appropriée
Il est important d'utiliser une seringue graduée pour les injections d'insuline 100-U puisque LANTUS renferme 100 unités/mL. L'utilisation d'une seringue inappropriée peut entraîner une erreur de dose et des complications médicales, comme une glycémie trop basse ou trop élevée.

Utilisation de la seringue

SUIVEZ EXACTEMENT LES DIRECTIVES DE VOTRE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ SUR LA BONNE UTILISATION DE VOS SERINGUES POUR :

- **ÉVITER LA CONTAMINATION ET LES RISQUES D'INFECTION.**

N'utilisez qu'une seule fois les seringues et les aiguilles jetables et jetez-les de façon sécuritaire.

NE PARTAGEZ JAMAIS VOS AIGUILLES ET VOS SERINGUES AVEC UNE AUTRE PERSONNE.

Préparation de l'injection

1. Pour éviter les erreurs lorsque vous prenez votre médicament, vérifiez le nom de l'insuline sur l'étiquette de la fiole avant chaque injection.
2. Examinez la solution LANTUS. Elle doit être claire et incolore, exempte de particules visibles. Ne l'utilisez pas si vous notez quoi que ce soit d'inhabituel dans son aspect.
3. Assurez-vous que l'insuline est à la température ambiante avant de l'injecter pour réduire au minimum le risque d'irritation locale au point d'injection.

4. Lavez-vous les mains.
5. Il n'est pas nécessaire d'agiter la fiole ou de la faire rouler entre vos mains avant d'utiliser la solution.
6. Si vous commencez une nouvelle fiole, enlevez le capuchon protecteur mais NE RETIREZ PAS le bouchon de caoutchouc.
7. Désinfectez le bouchon de caoutchouc à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool.
8. Assurez-vous d'utiliser une nouvelle seringue stérile.
9. Tirez sur le piston de la seringue pour aspirer une quantité d'air égale au nombre d'unités d'insuline à injecter. Piquez l'aiguille à travers le bouchon de caoutchouc de la fiole d'insuline et injectez l'air dans la fiole.
10. Retournez la fiole et sa seringue à l'envers en les tenant fermement d'une main.
11. Assurez-vous que l'extrémité de l'aiguille est bien dans la solution d'insuline et prélevez la bonne dose d'insuline dans la seringue.
12. Avant de retirer l'aiguille de la fiole, vérifiez s'il y a des bulles d'air dans la seringue. Si oui, tentez de les faire remonter à la surface en maintenant la seringue à la verticale et en la tapotant du bout des doigts. Faites-les ensuite ressortir en poussant sur le piston et prélevez la bonne dose.
13. Retirez l'aiguille de la fiole. Veillez à ce que l'aiguille n'entre pas en contact avec quoi que ce soit avant l'injection.
14. Il ne faut jamais réutiliser une fiole une fois qu'elle est vide, mais plutôt la jeter de façon sécuritaire.

Injection
Désinfectez le point d'injection avec un tampon imbibé d'alcool. Pincez doucement la peau entre le pouce et l'index et insérez l'aiguille comme vous l'a montré votre professionnel de la santé. Enfoncez lentement le piston de la seringue jusqu'au fond. Comptez lentement jusqu'à 10 avant de retirer l'aiguille de votre peau, puis maintenez une pression sur la peau durant quelques secondes. NE FROTTEZ PAS LA RÉGION D'INJECTION.

Il n'y a pas de différence d'absorption de LANTUS que celui-ci soit injecté dans la région abdominale, les cuisses ou la partie supérieure des bras. Cependant, on doit veiller à faire la rotation des points d'injection dans une même région d'administration (abdomen, cuisses, fesses ou partie supérieure des bras) d'une injection à l'autre.

Le fait d'injecter l'insuline au mauvais endroit ou de la mauvaise façon peut provoquer une hypoglycémie ou une hyperglycémie. Par exemple, l'injection de l'insuline directement dans un vaisseau sanguin (veine ou artère) peut causer une hypoglycémie. Si celle-ci passe inaperçue ou n'est pas traitée, elle peut être suivie d'une hyperglycémie, car LANTUS n'ayant pas été déposé sous la peau, l'absorption sera immédiate et non pas retardée.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie
La posologie de LANTUS doit être adaptée à votre cas et établie selon les recommandations du professionnel de la santé, en fonction de vos besoins. Vous pouvez utiliser LANTUS à n'importe quel moment de la journée, mais à la même heure chaque jour.

Bien des facteurs peuvent influer sur la dose de LANTUS que vous prenez habituellement, notamment les changements apportés à votre alimentation, à vos activités physiques ou à votre horaire de travail. Suivez rigoureusement les instructions de votre professionnel de la santé. N'hésitez pas à le consulter si vous constatez que vos besoins en insuline changent de façon marquée. Voici certaines des circonstances susceptibles de modifier la dose d'insuline dont vous pourriez avoir besoin, ou d'exiger une surveillance plus rigoureuse des analyses de sang ou d'urine.

Maladie
La maladie, surtout si elle s'accompagne de nausées et de vomissements, de diarrhée et/ou de fièvre, peut modifier vos besoins en insuline. Même si vous ne mangez pas, vous avez besoin d'insuline. Vous devriez établir avec votre professionnel de la santé un schéma d'administration de votre insuline en cas de maladie. Si vous êtes malade, vérifiez plus souvent votre taux de sucre dans le sang ou dans l'urine et appelez votre professionnel de la santé comme on vous l'a conseillé.

Grossesse
Si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, ou encore si vous allaitez, consultez votre professionnel de la santé. Il est particulièrement important pour vous et votre enfant de bien maîtriser votre diabète. Votre glycémie peut être plus difficile à équilibrer si vous êtes enceinte.

Médicaments
Informez toujours le professionnel de la santé qui vous suit des médicaments que vous prenez, que ce soit des médicaments sur ordonnance ou en vente libre. Pour prévenir les interactions entre les médicaments, donnez-lui le nom de tous les produits que vous prenez sans attendre qu'il vous demande s'il y a eu des changements depuis votre dernière visite. Vos besoins en insuline peuvent augmenter si vous prenez des médicaments qui élèvent le taux de sucre dans le sang, comme les contraceptifs (sous forme de comprimés, d'injections et de timbres) ou l'hormonothérapie de remplacement, les corticostéroïdes, les traitements de substitution thyroïdiens et les agents sympathomimétiques (par exemple, décongestionnants et anorexigènes [« coupe-faim »]). À l'inverse, vos besoins en insuline peuvent diminuer si vous prenez des médicaments qui abaissent le taux de sucre dans le sang, comme des hypoglycémiants oraux, des salicylés (par exemple, l'aspirine), des antibiotiques de type sulfamide, des médicaments pour maîtriser la pression sanguine, y compris les inhibiteurs de l'ECA, et certains médicaments pour traiter les troubles psychiatriques, y compris les inhibiteurs de la MAO, les antidépresseurs et les médicaments contre l'anxiété.

L'alcool ainsi que certains médicaments tels que les bêtabloquants (médicaments utilisés pour maîtriser la pression sanguine, les arythmies cardiaques, les palpitations ou les maux de tête) peuvent intensifier ou atténuer l'effet hypoglycémiant des insulines. Les signes d'hypoglycémie peuvent aussi être moins prononcés ou absents.

Exercice physique
Si vous changez vos habitudes en ce qui concerne l'exercice physique, parlez-en à votre professionnel de la santé pour

adapter vos besoins en insuline. L'exercice peut diminuer les besoins de votre corps en insuline pendant l'activité même, mais aussi quelque temps après. Comme dans le cas de toutes les insulines, le taux d'absorption et donc la durée d'action peuvent être modifiés par l'exercice physique et d'autres variables.

Voyage
Si vous prévoyez traverser des fuseaux horaires, consultez votre professionnel de la santé pour savoir si vous devez ajuster vos doses d'insuline. Il serait prudent d'avoir des réserves d'insuline et de matériel d'injection quand vous partez en voyage.

Dose oubliée :
L'oubli d'une dose de LANTUS ou **l'administration d'une quantité insuffisante d'insuline** peut entraîner une augmentation excessive de votre taux de sucre dans le sang (hyperglycémie). Vérifiez fréquemment votre taux de sucre dans le sang. Lisez la section « Effets secondaires et mesures à prendre » ci-dessous pour savoir ce que vous devez faire pour traiter l'hyperglycémie.

Ne doublez pas la dose suivante pour compenser la dose oubliée.

Surdose :
L'injection d'une dose trop élevée de LANTUS peut entraîner une baisse excessive de votre taux de sucre dans le sang (hypoglycémie). Vérifiez fréquemment votre taux de sucre dans le sang. Pour prévenir l'hypoglycémie, vous devez généralement consommer davantage d'aliments et vérifier votre taux de sucre dans le sang. Lisez la section « Effets secondaires et mesures à prendre » ci-dessous pour savoir ce que vous devez faire pour traiter l'hypoglycémie.

L'administration d'une quantité excessive d'insuline par rapport à l'apport alimentaire, à la dépense énergétique, ou aux deux à la fois, risque d'entraîner de l'hypoglycémie.

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

PROBLÈMES FRÉQUENTS LIÉS AU DIABÈTE

Hypoglycémie (réaction à la prise d'insuline)

L'hypoglycémie (quantité insuffisante de glucose dans le sang) est l'un des effets secondaires les plus fréquents chez les utilisateurs d'insuline. Des symptômes d'hypoglycémie peuvent apparaître dans les cas suivants :

- si vous êtes malade, si vous éprouvez du stress ou des troubles émotionnels);
- si vous vous injectez par erreur une dose plus élevée d'insuline;
- si vous avez mal utilisé le dispositif d'injection ou si celui-ci ne fonctionne pas correctement;
- si votre apport alimentaire est insuffisant ou si vous avez sauté un repas;
- si vous avez fait un exercice physique plus intense qu'à l'habitude;
- si vous utilisez une nouvelle sorte d'insuline ou suivez un nouvel horaire d'administration;
- si vous prenez de nouveaux médicaments (sur ordonnance ou en vente libre), des produits naturels, des vitamines ou des drogues illicites.

Les symptômes d'une hypoglycémie légère ou modérée peuvent se manifester subitement. Ils comprennent les suivants :

- comportement anormal (anxiété, irritabilité, agitation, difficultés à se concentrer, modifications de la personnalité, modifications de l'humeur, confusion ou nervosité);
- fatigue;
- fourmillements aux mains, aux pieds, aux lèvres ou à la langue;
- tremblements;
- démarche instable;
- étourdissements, sensation ébrieuse ou somnolence;
- maux de tête;
- vision trouble;
- troubles de l'élocution;
- palpitations (accélération du rythme cardiaque);
- sueurs froides;
- pâleur;
- cauchemars ou troubles du sommeil;
- nausées;
- sensation de faim.

Une hypoglycémie légère ou modérée peut être corrigée en prenant des aliments ou des liquides qui contiennent du sucre. Vous devriez toujours avoir sur vous une source de sucre rapidement assimilable, comme des bonbons, du jus ou des comprimés de glucose clairement étiquetés à cette fin. Communiquez avec votre professionnel de la santé pour connaître les proportions appropriées de glucides à prendre.

Parmi les signes d'une hypoglycémie grave, on compte les suivants :

- désorientation;
- convulsions;
- perte de conscience;
- crises d'épilepsie.

Les hypoglycémies graves peuvent nécessiter l'intervention d'une autre personne. Les personnes inconscientes ou incapables de prendre du sucre par voie orale devront recevoir une injection de glucagon ou être traitées au moyen de glucose par voie intraveineuse administré par du personnel médical. Des réactions graves, voire la mort, peuvent survenir faute d'intervention immédiate du personnel médical.

Les symptômes avant-coureurs de l'hypoglycémie peuvent être différents, moins prononcés ou même carrément absents chez les patients dont le taux de sucre s'est nettement amélioré, chez les personnes âgées, chez les patients ayant une neuropathie diabétique, un diabète depuis longtemps ou encore prenant aussi certains autres médicaments. De telles situations

peuvent provoquer une hypoglycémie grave (et même une perte de conscience) avant que les symptômes apparaissent.

Certaines personnes ne peuvent reconnaître les signes annonciateurs lorsque leur taux de sucre dans le sang devient trop faible. Souvent, les premiers signes sont de la confusion ou la perte de conscience. Des programmes éducatifs et comportementaux, y compris une formation de sensibilisation au taux de glucose dans le sang, peuvent aider à améliorer votre capacité à détecter une hypoglycémie et à réduire la fréquence d'hypoglycémie grave.

Si vous êtes incapable de reconnaître les premiers symptômes d'hypoglycémie, vous risquez de ne pas pouvoir prendre les mesures nécessaires pour éviter une hypoglycémie plus grave. Soyez attentif aux différents types de symptômes indicateurs d'une hypoglycémie. Les patients qui sont victimes d'une hypoglycémie sans signes avant-coureurs doivent surveiller leur glycémie plus souvent, surtout avant de s'engager dans des activités comme la conduite automobile ou d'utiliser des appareils mécaniques. Si votre glycémie est inférieure à votre glycémie à jeun normale, vous devriez envisager de consommer des aliments ou des boissons qui contiennent du sucre pour corriger votre état.

D'autres personnes peuvent développer une hypoglycémie pendant la nuit : c'est ce qu'on appelle une hypoglycémie nocturne. C'est assez fréquent et cela dure plus de 4 heures. Puisque la personne est habituellement endormie lorsque cela se produit, l'hypoglycémie nocturne peut passer inaperçue, ce qui entraîne un risque accru d'hypoglycémie grave par rapport à la journée. Pour aider à réduire vos risques d'hypoglycémie nocturne asymptomatique, votre médecin peut vous demander de surveiller régulièrement votre glycémie au cours de la nuit.

Si vous avez souvent des épisodes d'hypoglycémie, si vous avez de la difficulté à reconnaître les symptômes avant-coureurs ou si votre diabète s'aggrave, vous devriez consulter votre professionnel de la santé pour discuter des modifications que vous pourriez apporter à votre traitement, à votre régime alimentaire ou à votre programme d'exercice pour vous aider à prévenir ces épisodes.

Hyperglycémie
Une hyperglycémie (quantité excessive de glucose dans le sang) peut se produire si votre corps ne reçoit pas une quantité suffisante d'insuline.
L'hyperglycémie peut survenir dans les cas suivants :

- si vous êtes malade, si vous éprouvez du stress ou des troubles émotionnels;
- si vous n'avez pas pris votre dose d'insuline ou si vous avez pris une dose d'insuline inférieure à celle recommandée par votre professionnel de la santé;
- si vous avez mal utilisé le dispositif d'injection ou si celui-ci ne fonctionne pas correctement;
- si vous avez mangé plus que d'habitude;
- si vous utilisez une nouvelle sorte d'insuline ou suivez un nouvel horaire d'administration;
- si vous prenez de nouveaux médicaments (sur ordonnance ou en vente libre), des produits naturels, des vitamines ou des drogues illicites.

Parmi les symptômes d'hyperglycémie, on compte les suivants :

- confusion ou somnolence;
- grande soif;
- diminution de l'appétit, nausées ou vomissements;
- accélération du rythme cardiaque;
- envie fréquente d'uriner ou déshydratation (quantité insuffisante de liquide dans l'organisme);
- vision floue;
- peau sèche et rouge;
- odeur acétonique de l'haleine.

L'hyperglycémie peut être légère ou grave. Elle peut **dégénérer, le taux de sucre continuant d'augmenter, en acidocétose diabétique et causer une perte de conscience et la mort.**

Acidocétose diabétique

Les premiers symptômes de l'acidocétose diabétique se manifestent habituellement en quelques heures ou quelques jours. Lors d'une acidocétose, l'analyse d'urine révèle un taux élevé de glucose et d'acétone.

Parmi les symptômes de l'acidocétose diabétique, on compte les suivants :

Premiers symptômes :

- somnolence;
- rougeur du visage;
- soif;
- perte d'appétit;
- haleine fruitée;
- respiration profonde et rapide;
- douleur abdominale (dans la région de l'estomac).

Symptômes graves :

- respiration bruyante;
- pouls rapide.

L'hyperglycémie prolongée ou l'acidocétose diabétique peuvent causer ce qui suit :

- nausées;
- vomissements;
- déshydratation;
- perte de conscience;
- mort.

L'hyperglycémie grave ou continue ou l'acidocétose diabétique commandent une évaluation et un traitement rapides par votre professionnel de la santé. LANTUS ne doit pas être utilisé pour traiter l'acidocétose diabétique. Il faut faire savoir aux personnes qui vous soignent que vous prenez une insuline à action prolongée. Les autres médicaments que vous utilisez pour traiter votre diabète doivent aussi leur être mentionnés.

Réactions allergiques

Dans de rares cas, il se peut qu'un patient soit allergique à l'insuline. Les allergies graves à l'insuline peuvent mettre votre vie en danger. Si vous pensez faire une réaction allergique, obtenez immédiatement de l'aide médicale.

Parmi les signes d'allergie à l'insuline, on compte les suivants :

- éruption cutanée sur tout le corps;
- essoufflement;
- respiration sifflante (difficulté à respirer);
- pouls rapide;
- sudation;
- chute de la tension artérielle.

Réactions cutanées possibles au point d'injection

L'injection d'insuline peut causer les réactions cutanées suivantes au point d'injection :

- petite dépression de la peau (lipoatrophie);
- épaississement de la peau (lipohypertrophie);
- rougeur, enflure ou démangeaisons.

Dans certains cas, ces réactions peuvent être attribuables à d'autres facteurs que l'insuline, par exemple à la présence de substances irritantes pour la peau dans l'agent désinfectant ou à une technique d'injection inadéquate. Vous pouvez réduire le risque de présenter une réaction au point d'injection en changeant de site chaque fois que vous vous faites une injection. Consultez votre professionnel de la santé en cas de réaction locale au point d'injection.

Cette liste d'effets indésirables n'est pas complète. Si vous éprouvez des effets imprévus pendant que vous prenez LANTUS, parlez-en à votre professionnel de la santé.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- En ligne sur MedEffet (http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php);
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur et en le faisant parvenir par :
  - télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
  - la poste à : Programme Canada Vigilance
    Santé Canada
    Indice postal 0701E
    Ottawa (Ontario) K1A 0K9

  Des étiquettes préaffranchies et le formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur sont disponibles sur MedEffet (http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php);

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Fioles intactes :
Les fioles LANTUS qui n'ont pas été ouvertes doivent être conservées au réfrigérateur, à une température se situant entre 2 et 8 °C. Garder LANTUS à l'abri des sources directes de chaleur et de lumière. LANTUS ne doit pas être gardé au congélateur ni exposé au gel. Si le produit gèle ou qu'il est exposé à une chaleur excessive, il doit être jeté.

Fioles ouvertes (en cours d'utilisation) :
Les fioles LANTUS ouvertes peuvent être conservées au réfrigérateur ou non (à une température se situant entre 15 et 30 °C) jusqu'à 28 jours, pourvu qu'elles soient gardées à l'abri de la chaleur et de la lumière directes et que la température ne dépasse pas 30 °C. Les fioles LANTUS qui ont été ouvertes doivent être jetées au bout de 28 jours, même si elles contiennent de l'insuline et peu importe si elles ont été réfrigérées ou non.

Les fioles LANTUS qui ont été ouvertes ne doivent pas être gardées au congélateur ni exposées au gel. Si les fioles gèlent ou qu'elles sont exposées à une chaleur excessive, elles doivent être jetées.

N'utilisez pas une fiole LANTUS dont la date de péremption indiquée sur l'étiquette est dépassée ou si la solution qu'elle contient est trouble ou présente des particules.

Comme vous devez le faire pour tout médicament ou dispositif d'injection, gardez ce produit hors de la portée des enfants.

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Votre médecin, votre pharmacien ou une infirmière sont les personnes les mieux placées pour vous fournir des renseignements sur votre état et votre traitement. Si vous avez d'autres questions ou préoccupations, n'hésitez pas à leur en faire part.

Ce document peut être consulté sur Internet à l'adresse suivante : www.sanofi.ca.

Vous pouvez aussi obtenir ce document imprimé en gros caractères en communiquant avec le promoteur, sanofi-aventis Canada Inc., au : 1-888-8LANTUS (1-888-852-6887).

La taille des gros caractères peut être davantage agrandie en cas de besoin.

sanofi-aventis Canada Inc.
Laval (Québec) H7V 0A3

Ce dépliant a été rédigé par sanofi-aventis Canada Inc.

Dernière révision : 10 juillet 2015

IMPORTANT : À LIRE ATTENTIVEMENT

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

LANTUS® en cartouche
insuline glargine (ADN recombiné)

Les cartouches doivent TOUJOURS être utilisées avec les stylos injecteurs ClikSTAR® et JuniorSTAR^MC.

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit publiée à la suite de l'approbation de LANTUS pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de LANTUS. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre professionnel de la santé.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :
LANTUS [insuline glargine injectable (ADN recombiné)] est un analogue de l'insuline humaine obtenu par recombinaison génétique. Cet agent hypoglycémiant à action prolongée doit être administré par voie sous-cutanée (sous la peau) 1 seule fois par jour. LANTUS est indiqué dans le traitement des patients de plus de 17 ans atteints de diabète de type 1 ou de type 2 devant prendre de l'insuline basale (à action prolongée) afin de maîtriser leur glycémie. LANTUS est aussi indiqué dans le traitement des enfants (> 6 ans) atteints de diabète de type 1 devant prendre de l'insuline basale (à action prolongée) afin de maîtriser leur glycémie.

Effets de ce médicament :
L'insuline est une hormone produite par le pancréas, une glande volumineuse située près de l'estomac. Cette hormone est indispensable à la bonne utilisation de la nourriture par votre organisme, en particulier des sucres. Le diabète se manifeste soit quand votre pancréas est incapable de produire une quantité suffisante d'insuline pour répondre aux besoins de votre organisme, soit lorsque votre organisme est incapable d'utiliser l'insuline que vous produisez normalement correctement.

Quand votre organisme ne produit plus une quantité suffisante d'insuline, il faut lui en fournir de l'extérieur, et c'est pourquoi vous devez recevoir des injections d'insuline. LANTUS est un produit semblable à l'insuline produite par votre organisme.

Les injections d'insuline, telles que LANTUS, jouent un rôle clé dans le contrôle de votre diabète. En plus d'une bonne insulinothérapie, il est important de maintenir un mode de vie sain : cela comprend une alimentation équilibrée, faire de l'exercice ou toute autre activité physique de façon régulière, soigneusement surveiller votre glycémie et suivre les recommandations de votre professionnel de santé. Ces gestes simples complémenteront votre insulinothérapie et vous aideront au final à garantir un meilleur contrôle de votre diabète.

On vous a expliqué comment vérifier régulièrement votre taux de sucre dans le sang et/ou dans l'urine. Il est très important de le vérifier encore plus souvent lorsque vous changez d'insuline ou que vous modifiez votre dose d'insuline. Si vos analyses de sang indiquent régulièrement des taux de sucre plus bas ou plus élevés que la normale, ou encore, si vos analyses d'urine révèlent la présence de glucose de façon répétée, cela signifie que votre diabète n'est pas bien maîtrisé; vous devez donc en informer votre professionnel de la santé.

Les injections d'insuline jouent un rôle important dans le maintien de la maîtrise de votre diabète. Cependant, votre mode de vie – votre régime alimentaire, la surveillance rigoureuse de votre taux de sucre dans le sang, la pratique d'exercices ou d'activités physiques planifiées – de même que le respect des recommandations de votre professionnel de la santé contribuent aussi, avec l'insuline, à maîtriser votre diabète.

Gardez toujours à portée de la main une provision d'insuline ainsi qu'une seringue et une aiguille. Portez toujours un bracelet d'identification médicale indiquant que vous êtes diabétique et ayez avec vous des renseignements sur votre diabète pour vous assurer de recevoir les soins appropriés en cas de complications lorsque vous êtes en déplacement.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :
N'utilisez pas LANTUS :
- si vous êtes allergique à ce médicament ou à l'un des ingrédients qui entrent dans la composition de ce produit ou de son contenant;
- si vous souffrez d'acidocétose diabétique; ou
- pour des injections par voie intraveineuse ou intramusculaire.

Ingrédient actif :
L'ingrédient actif contenu dans LANTUS est l'insuline glargine (ADN recombiné).

Ingrédients non médicinaux importants :
Les cartouches de 3 mL LANTUS contiennent également les ingrédients non médicinaux suivants : zinc, m-crésol, glycérine à 85 %, eau et acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium pour ajuster le pH.

Forme posologique :
LANTUS est présenté sous forme de solution injectable (100 U/mL) et est offert en cartouches de 3 mL, boîte de 5, à utiliser seulement avec les stylos injecteurs ClikSTAR et JuniorSTAR.

LANTUS est également offert dans les formats suivants :

- Fioles de 10 mL.
- Stylos injecteurs jetables préremplis SoloSTAR de 3 mL, boîte de 5.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus souvent associé à l'insuline, y compris LANTUS.
- La surveillance de la glycémie est recommandée chez tous les patients atteints de diabète.
- Une réaction hypoglycémique ou hyperglycémique non corrigée peut provoquer une perte de conscience, le coma ou la mort.
- Toute modification apportée à un traitement par l'insuline doit se faire avec prudence et seulement sous surveillance médicale.
- L'administration de LANTUS par voie intraveineuse ou intramusculaire n'est pas indiquée.
- **On ne doit pas mélanger LANTUS avec une autre insuline ni le diluer dans une autre solution, car le médicament pourrait ne pas produire l'effet voulu.**
- On ne doit administrer l'insuline que si la solution est claire, incolore, et qu'aucune particule solide ne colle aux parois de la fiole ou de la cartouche.

Il pourrait être nécessaire d'ajuster la posologie d'un traitement antidiabétique oral concomitant.

La prise d'un médicament de la classe des thiazolidinediones (comme la rosiglitazone et la pioglitazone), seul ou en association avec d'autres antidiabétiques (dont l'insuline), peut entraîner une insuffisance cardiaque et une enflure des membres inférieurs. Communiquez sans tarder avec votre médecin si vous prenez l'un de ces médicaments et que vous éprouvez des symptômes tels qu'un essoufflement, de la fatigue, une intolérance à l'effort ou une enflure des membres inférieurs.

On a signalé la survenue d'erreurs liées au traitement médicamenteux impliquant l'administration accidentelle d'autres préparations d'insuline, notamment des insulines à courte durée d'action, plutôt que d'insuline glargine. Afin d'éviter que de telles erreurs surviennent, il faut vérifier le nom de l'insuline sur l'étiquette du produit avant toute injection.

L'hypokaliémie (faible taux de potassium) constitue un effet indésirable éventuel de tous les types d'insuline. Vous risquez d'être exposé(e) à un plus haut risque d'hypokaliémie si vous prenez des médicaments pour faire baisser le taux de potassium ou si vous perdez du potassium en raison d'autres causes (p. ex., la diarrhée). Parmi les symptômes d'hypokaliémie, on compte les suivants : fatigue, faiblesse ou spasmes musculaires, constipation, fourmillements ou engourdissement, sensation de battements de cœur sautés ou palpitations.

Si vous souffrez d'une rétinopathie diabétique (affection touchant la rétine de l'œil) et que vous présentez un changement important de la glycémie, la rétinopathie pourrait s'aggraver de façon temporaire. Discutez-en avec votre médecin.

Consultez votre professionnel de la santé AVANT d'utiliser LANTUS si :

- vous prévoyez devenir enceinte, vous êtes enceinte ou vous allaitez votre bébé;
- vous prenez un autre médicament, quel qu'il soit.

INTERACTIONS AVEC LE MÉDICAMENT

Certains médicaments, y compris les produits en vente libre, et certains suppléments alimentaires (comme les vitamines) peuvent modifier les effets de l'insuline. Votre dose d'insuline ou d'autres médicaments pourrait devoir être modifiée après consultation avec votre professionnel de la santé si vous prenez l'un de ces produits. Lisez la section « Utilisation appropriée de ce médicament » ci-dessous pour connaître les interactions médicamenteuses possibles avec l'insuline.

DIRECTIVES D'EMPLOI

Votre médecin vous a prescrit le type d'insuline qui lui semblait le mieux pour vous. N'UTILISEZ JAMAIS UNE AUTRE PRÉPARATION D'INSULINE, À MOINS QUE VOTRE MÉDECIN NE VOUS LE RECOMMANDE.

LANTUS est une solution claire qui ressemble à certaines insulines à courte durée d'action. Vérifiez toujours le nom de l'insuline sur vos étiquettes d'emballage et de fioles que vous récupérez à la pharmacie pour vous assurer qu'il s'agit bien de la même que celle prescrite par votre médecin.

Il est bien important de toujours utiliser la cartouche LANTUS avec les stylos injecteurs ClikSTAR et JuniorSTAR.

L'utilisation de la cartouche avec un stylo injecteur qui n'est pas compatible avec les cartouches LANTUS peut entraîner une erreur de dose et des complications médicales, comme une glycémie trop basse ou trop élevée.

JuniorSTAR délivre LANTUS par paliers de 0,5 unité.
ClikSTAR délivre LANTUS par paliers de 1 unité.

Les problèmes techniques sont rares, mais peuvent survenir et empêcher le dispositif de libérer la dose appropriée d'insuline. Ces problèmes comprennent le bris, le fendillement ou la détérioration des cartouches, la présence de bulles d'air ou de mousse et le blocage des aiguilles. Si vous éprouvez ou soupçonnez un problème technique, communiquez avec le centre d'appels, votre médecin, votre pharmacien ou une infirmière.

SUIVEZ EXACTEMENT LES DIRECTIVES DE VOTRE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ SUR LA BONNE UTILISATION DES STYLOS INJECTEURS ClikSTAR ET JUNIORSTAR, POUR :

- **ÉVITER LA CONTAMINATION ET LES RISQUES D'INFECTION;**
- **ET OBTENIR UNE DOSE EXACTE.**

NE PARTAGEZ JAMAIS VOS STYLOS INJECTEURS, VOS CARTOUCHES, VOS SERINGUES ET VOS AIGUILLES AVEC UNE AUTRE PERSONNE.

Insertion de la cartouche LANTUS dans le stylo injecteur

1. Pour éviter les erreurs lorsque vous prenez votre médicament, vérifiez le nom de l'insuline sur l'étiquette de la cartouche avant chaque insertion.
2. Examinez la cartouche LANTUS. La solution doit être claire et incolore, exempte de particules visibles. Ne l'utilisez pas si vous notez quoi que ce soit d'inhabituel dans son aspect.
3. Assurez-vous que l'insuline est à la température ambiante avant de l'injecter pour réduire au minimum le risque d'irritation locale au point d'injection.
4. Lavez-vous les mains.
5. Suivez fidèlement les instructions fournies avec le stylo injecteur pour l'insertion de la cartouche dans le stylo injecteur.

Injection de la dose

1. Lavez-vous les mains.
2. Examinez la solution LANTUS. Elle doit être claire et incolore, exempte de particules visibles. Ne l'utilisez pas si vous notez quoi que ce soit d'inhabituel dans son aspect.
3. Il n'est pas nécessaire d'agiter la cartouche insérée dans le stylo injecteur ou de la faire rouler entre vos mains avant d'utiliser la solution.
4. Retirez le capuchon protecteur.
5. Suivez les instructions fournies avec le stylo injecteur pour l'insertion et le changement de l'aiguille.
6. Vérifiez s'il y a des bulles d'air dans la cartouche insérée dans le stylo injecteur. Si oui, tentez de les faire disparaître en suivant les instructions fournies avec le stylo injecteur.
7. **Suivez les instructions fournies avec le stylo injecteur pour effectuer un test de sécurité ou pour amorcer le stylo.**
8. Sélectionnez la dose adéquate de LANTUS sur le stylo injecteur en suivant le mode d'emploi.
9. Il n'y a pas de différence d'absorption de LANTUS que celui-ci soit injecté dans la région abdominale, les cuisses ou la partie supérieure des bras. Cependant, on doit veiller à faire la rotation des points d'injection dans une même région d'administration (abdomen, cuisses, fesses ou partie supérieure des bras) d'une injection à l'autre.
10. Désinfectez le point d'injection avec un tampon imbibé d'alcool.
11. Pincez doucement la peau et insérez l'aiguille du stylo injecteur comme vous l'a montré le médecin ou le conseiller en diabétologie.
12. Pour injecter LANTUS, suivez les instructions fournies avec le stylo injecteur.
13. Comptez lentement jusqu'à 10 avant de retirer l'aiguille de votre peau, puis maintenez une pression sur la peau durant quelques secondes. NE FROTTEZ PAS LA RÉGION D'INJECTION.
14. Retirez l'aiguille du stylo injecteur après chaque injection conformément aux instructions fournies avec le stylo injecteur. Jetez l'aiguille de façon sécuritaire. Ne réutilisez pas l'aiguille.

En cas de mauvais fonctionnement du stylo injecteur, on peut prélever LANTUS de la cartouche au moyen d'une seringue pour insuline afin de l'injecter. Il faut utiliser une nouvelle seringue stérile à chaque injection.

Le fait d'injecter l'insuline au mauvais endroit ou de la mauvaise façon peut provoquer une hypoglycémie ou une hyperglycémie. Par exemple, l'injection de l'insuline directement dans un vaisseau sanguin (veine ou artère) peut causer une hypoglycémie. Si celle-ci passe inaperçue ou n'est pas traitée, elle peut être suivie d'une hyperglycémie, car LANTUS n'ayant pas été déposé sous la peau, l'absorption sera immédiate et non pas retardée.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie

La posologie de LANTUS doit être adaptée à votre cas et établie selon les recommandations du professionnel de la santé, en fonction de vos besoins. Vous pouvez utiliser LANTUS à n'importe quel moment de la journée, mais à la même heure chaque jour.

Bien des facteurs peuvent influer sur la dose de LANTUS que vous prenez habituellement, notamment les changements apportés à votre alimentation, à vos activités physiques ou à votre horaire de travail. Suivez rigoureusement les instructions de votre professionnel de la santé. N'hésitez pas à le consulter si vous constatez que vos besoins en insuline changent de façon marquée. Voici certaines des circonstances susceptibles de modifier la dose d'insuline dont vous pourriez avoir besoin, ou d'exiger une surveillance plus rigoureuse des analyses de sang ou d'urine.

Maladie

La maladie, surtout si elle s'accompagne de nausées et de vomissements, de diarrhée et/ou de fièvre, peut modifier vos besoins en insuline. Même si vous ne mangez pas, vous avez besoin d'insuline. Vous devriez établir avec votre professionnel de la santé un schéma d'administration de votre insuline en cas de maladie. Si vous êtes malade, vérifiez plus souvent votre taux de sucre dans le sang ou dans l'urine et appelez votre professionnel de la santé comme on vous l'a conseillé.

Grossesse

Si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, ou encore si vous allaitez, consultez votre professionnel de la santé. Il est particulièrement important pour vous et votre enfant de bien maîtriser votre diabète. Votre glycémie peut être plus difficile à équilibrer si vous êtes enceinte.

Médicaments
Informez toujours le professionnel de la santé qui vous suit des médicaments que vous prenez, que ce soit des médicaments sur ordonnance ou en vente libre. Pour prévenir les interactions entre les médicaments, donnez-lui le nom de tous les produits que vous prenez sans attendre qu'il vous demande s'il y a eu des changements depuis votre dernière visite. Vos besoins en insuline peuvent augmenter si vous prenez des médicaments qui élèvent le taux de sucre dans le sang, comme les contraceptifs (sous forme de comprimés, d'injections et de timbres) ou l'hormonothérapie de remplacement, les corticostéroïdes, les traitements de substitution thyroïdiens et les agents sympathomimétiques (par exemple, décongestionnants et anorexigènes [« coupe-faim »]). À l'inverse, vos besoins en insuline peuvent diminuer si vous prenez des médicaments qui abaissent le taux de sucre dans le sang, comme des hypoglycémiants oraux, des salicylés (par exemple, l'aspirine), des antibiotiques de type sulfamide, des médicaments pour maîtriser la pression sanguine, y compris les inhibiteurs de l'ECA, et certains médicaments pour traiter les troubles psychiatriques, y compris les inhibiteurs de la MAO, les antidépresseurs et les médicaments contre l'anxiété.

L'alcool ainsi que certains médicaments tels que les bêtabloquants (médicaments utilisés pour maîtriser la pression sanguine, les arythmies cardiaques, les palpitations ou les maux de tête) peuvent intensifier ou atténuer l'effet hypoglycémiant des insulines. Les signes d'hypoglycémie peuvent aussi être moins prononcés ou absents.

Exercice physique
Si vous changez vos habitudes en ce qui concerne l'exercice physique, parlez-en à votre professionnel de la santé pour adapter vos besoins en insuline. L'exercice peut diminuer les besoins de votre corps en insuline pendant l'activité même, mais aussi quelque temps après. Comme dans le cas de toutes les insulines, le taux d'absorption et donc la durée d'action peuvent être modifiés par l'exercice physique et d'autres variables.

Voyage
Si vous prévoyez traverser des fuseaux horaires, consultez votre professionnel de la santé pour savoir si vous devez modifier vos doses d'insuline. Il serait prudent d'avoir des réserves d'insuline et de matériel d'injection quand vous partez en voyage.

Dose oubliée :
L'oubli d'une dose de LANTUS ou **l'administration d'une quantité insuffisante d'insuline** peut entraîner une augmentation excessive de votre taux de sucre dans le sang (hyperglycémie). Vérifiez fréquemment votre taux de sucre dans le sang. Lisez la section « Effets secondaires et mesures à prendre » ci-dessous pour savoir ce que vous devez faire pour traiter l'hyperglycémie.

Ne doublez pas la dose suivante pour compenser la dose oubliée.

Surdose :
L'injection d'une dose trop élevée de LANTUS peut entraîner une baisse excessive de votre taux de sucre dans le sang (hypoglycémie). Vérifiez fréquemment votre taux de sucre dans le sang. Pour prévenir l'hypoglycémie, vous devez généralement consommer davantage d'aliments et vérifier votre taux de sucre dans le sang. Lisez la section « Effets secondaires et mesures à prendre » ci-dessous pour savoir ce que vous devez faire pour traiter l'hypoglycémie.

L'administration d'une quantité excessive d'insuline par rapport à l'apport alimentaire, à la dépense énergétique, ou aux deux à la fois, risque d'entraîner de l'hypoglycémie.

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

PROBLÈMES FRÉQUENTS LIÉS AU DIABÈTE

Hypoglycémie (réaction à la prise d'insuline)

L'hypoglycémie (quantité insuffisante de glucose dans le sang) est l'un des effets secondaires les plus fréquents chez les utilisateurs d'insuline. Des symptômes d'hypoglycémie peuvent apparaître dans les cas suivants :

- si vous êtes malade, si vous éprouvez du stress ou des troubles émotionnels);
- si vous vous injectez par erreur une dose plus élevée d'insuline;
- si vous avez mal utilisé le dispositif d'injection ou si celui-ci ne fonctionne pas correctement;
- si votre apport alimentaire est insuffisant ou si vous avez sauté un repas;
- si vous avez fait un exercice physique plus intense qu'à l'habitude;
- si vous utilisez une nouvelle sorte d'insuline ou suivez un nouvel horaire d'administration;
- si vous prenez de nouveaux médicaments (sur ordonnance ou en vente libre), des produits naturels, des vitamines ou des drogues illicites.

Les symptômes d'une hypoglycémie légère ou modérée peuvent se manifester subitement. Ils comprennent les suivants :

- comportement anormal (anxiété, irritabilité, agitation, difficultés à se concentrer, modifications de la personnalité, modifications de l'humeur, confusion ou nervosité);
- fatigue;
- fourmillements aux mains, aux pieds, aux lèvres ou à la langue;
- tremblements;
- démarche instable;
- étourdissements, sensation ébrieuse ou somnolence;
- maux de tête;
- vision trouble;
- troubles de l'élocution;
- palpitations (accélération du rythme cardiaque);
- sueurs froides;
- pâleur;
- cauchemars ou troubles du sommeil;

- nausées;
- sensation de faim.

Une hypoglycémie légère ou modérée peut être corrigée en prenant des aliments ou des liquides qui contiennent du sucre. Vous devriez toujours avoir sur vous une source de sucre rapidement assimilable, comme des bonbons, du jus ou des comprimés de glucose clairement étiquetés à cette fin. Communiquez avec votre professionnel de la santé pour connaître les proportions appropriées de glucides à prendre.

Parmi les signes d'une hypoglycémie grave, on compte les suivants :

- désorientation;
- convulsions;
- perte de conscience;
- crises d'épilepsie.

Les hypoglycémies graves peuvent nécessiter l'intervention d'une autre personne. Les personnes inconscientes ou incapables de prendre du sucre par voie orale devront recevoir une injection de glucagon ou être traitées au moyen de glucose par voie intraveineuse administré par du personnel médical. Des réactions graves, voire la mort, peuvent survenir faute d'intervention immédiate du personnel médical.

Les symptômes avant-coureurs de l'hypoglycémie peuvent être différents, moins prononcés ou même carrément absents chez les patients dont le taux de sucre s'est nettement amélioré, chez les personnes âgées, chez les patients ayant une neuropathie diabétique, un diabète depuis longtemps ou encore prenant aussi certains autres médicaments. De telles situations peuvent provoquer une hypoglycémie grave (et même une perte de conscience) avant que les symptômes apparaissent.

Certaines personnes ne peuvent reconnaître les signes annonciateurs lorsque leur taux de sucre dans le sang devient trop faible. Souvent, les premiers signes sont de la confusion ou la perte de conscience. Des programmes éducatifs et comportementaux, y compris une formation de sensibilisation au taux de glucose dans le sang, peuvent aider à améliorer votre capacité à détecter une hypoglycémie et à réduire la fréquence d'hypoglycémie grave.

Si vous êtes incapable de reconnaître les premiers symptômes d'hypoglycémie, vous risquez de ne pas pouvoir prendre les mesures nécessaires pour éviter une hypoglycémie plus grave. Soyez attentif aux différents types de symptômes indicateurs d'une hypoglycémie. Les patients qui sont victimes d'une hypoglycémie sans signes avant-coureurs doivent surveiller leur glycémie plus souvent, surtout avant de s'engager dans des activités comme la conduite automobile ou d'utiliser des appareils mécaniques. Si votre glycémie est inférieure à votre glycémie à jeun normale, vous devriez envisager de consommer des aliments ou des boissons qui contiennent du sucre pour corriger votre état.

D'autres personnes peuvent développer une hypoglycémie pendant la nuit : c'est ce qu'on appelle une hypoglycémie nocturne. C'est assez fréquent et cela dure plus de 4 heures. Puisque la personne est habituellement endormie lorsque cela se produit, l'hypoglycémie nocturne peut passer inaperçue, ce qui entraîne un risque accru d'hypoglycémie grave par rapport à la journée. Pour aider à réduire vos risques d'hypoglycémie nocturne asymptomatique, votre médecin peut vous demander de surveiller régulièrement votre glycémie au cours de la nuit. Si vous avez souvent des épisodes d'hypoglycémie, si vous avez de la difficulté à reconnaître les symptômes avant-coureurs ou si votre diabète s'aggrave, vous devriez consulter votre professionnel de la santé pour discuter des modifications que vous pourriez apporter à votre traitement, à votre régime alimentaire ou à votre programme d'exercice pour vous aider à prévenir ces épisodes.

Hyperglycémie

Une hyperglycémie (quantité excessive de glucose dans le sang) peut se produire si votre corps ne reçoit pas une quantité suffisante d'insuline.
L'hyperglycémie peut survenir dans les cas suivants :

- si vous êtes malade, si vous éprouvez du stress ou des troubles émotionnels);
- si vous n'avez pas pris votre dose d'insuline ou si vous avez pris une dose d'insuline inférieure à celle recommandée par votre professionnel de la santé;
- si vous avez mal utilisé le dispositif d'injection ou si celui-ci ne fonctionne pas correctement;
- si vous avez mangé plus que d'habitude;
- si vous utilisez une nouvelle sorte d'insuline ou suivez un nouvel horaire d'administration;
- si vous prenez de nouveaux médicaments (sur ordonnance ou en vente libre), des produits naturels, des vitamines ou des drogues illicites.

Parmi les symptômes d'hyperglycémie, on compte les suivants :

- confusion ou somnolence;
- grande soif;
- diminution de l'appétit, nausées ou vomissements;
- accélération du rythme cardiaque;
- envie fréquente d'uriner ou déshydratation (quantité insuffisante de liquide dans l'organisme);
- vision floue;
- peau sèche et rouge;
- odeur acétonique de l'haleine.

L'hyperglycémie peut être légère ou grave. Elle peut **dégénérer, le taux de sucre continuant d'augmenter, en acidocétose diabétique et causer une perte de conscience et la mort.**

Acidocétose diabétique

Les premiers symptômes de l'acidocétose diabétique se manifestent habituellement en quelques heures ou quelques jours. Lors d'une acidocétose, l'analyse d'urine révèle un taux élevé de glucose et d'acétone.

Parmi les symptômes de l'acidocétose diabétique, on compte les suivants :

Premiers symptômes :

- somnolence;
- rougeur du visage;
- soif;
- perte d'appétit;
- haleine fruitée;
- respiration profonde et rapide;
- douleur abdominale (dans la région de l'estomac).

Symptômes graves :

- respiration bruyante;
- pouls rapide.

L'hyperglycémie prolongée ou l'acidocétose diabétique peuvent causer ce qui suit :

- nausées;
- vomissements;
- déshydratation;
- perte de conscience;
- mort.

L'hyperglycémie grave ou continue ou l'acidocétose diabétique commandent une évaluation et un traitement rapides par votre professionnel de la santé. LANTUS ne doit pas être utilisé pour traiter l'acidocétose diabétique. Il faut faire savoir aux personnes qui vous soignent que vous prenez une insuline à action prolongée. Les autres médicaments que vous utilisez pour traiter votre diabète doivent aussi leur être mentionnés.

Réactions allergiques

Dans de rares cas, il se peut qu'un patient soit allergique à l'insuline. Les allergies graves à l'insuline peuvent mettre votre vie en danger. Si vous pensez faire une réaction allergique, obtenez immédiatement de l'aide médicale.

Parmi les signes d'allergie à l'insuline, on compte les suivants :

- éruption cutanée sur tout le corps;
- essoufflement;
- respiration sifflante (difficulté à respirer);
- pouls rapide;
- sudation;
- chute de la tension artérielle.

Réactions cutanées possibles au point d'injection

L'injection d'insuline peut causer les réactions cutanées suivantes au point d'injection :

- petite dépression de la peau (lipoatrophie);
- épaississement de la peau (lipohypertrophie);
- rougeur, enflure ou démangeaisons.

Dans certains cas, ces réactions peuvent être attribuables à d'autres facteurs que l'insuline, par exemple à la présence de substances irritantes pour la peau dans l'agent désinfectant ou à une technique d'injection inadéquate. Vous pouvez réduire le risque de présenter une réaction au point d'injection en changeant de site chaque fois que vous vous faites une injection. Consultez votre professionnel de la santé en cas de réaction locale au point d'injection.

Cette liste d'effets indésirables n'est pas complète. Si vous éprouvez des effets imprévus pendant que vous prenez LANTUS, parlez-en à votre professionnel de la santé.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- En ligne sur MedEffet (http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php);
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur et en le faisant parvenir par :
  - télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
  - la poste à : Programme Canada Vigilance
    Santé Canada
    Indice postal 0701E
    Ottawa (Ontario) K1A 0K9

  Des étiquettes préaffranchies et le formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur sont disponibles sur MedEffet (http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php);

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Cartouches intactes :

Les cartouches LANTUS qui n'ont pas été ouvertes doivent être conservées au réfrigérateur, à une température se situant entre 2 et 8 °C. Garder LANTUS à l'abri des sources directes de chaleur et de lumière. LANTUS ne doit pas être gardé au congélateur ni exposé au gel. Si le produit gèle ou qu'il est exposé à une chaleur excessive, il doit être jeté.

Cartouches ouvertes (en cours d'utilisation) :

Les cartouches LANTUS ouvertes qui ont été insérées dans un stylo injecteur ne doivent pas être réfrigérées, mais plutôt conservées jusqu'à 28 jours à une température se situant entre 15 et 30 ºC, pourvu qu'elles soient gardées à l'abri de la chaleur et de la lumière directes et que la température ne dépasse pas 30 °C. Si la cartouche contient encore de l'insuline après 28 jours ou qu'elle est exposée à une chaleur excessive, elle doit être jetée. La cartouche ouverte en cours d'utilisation ne

doit jamais être retirée du stylo injecteur, puis réinsérée par la suite.

N'utilisez pas une cartouche LANTUS dont la date de péremption indiquée sur l'étiquette est dépassée ou si la solution qu'elle contient est trouble ou présente des particules.

Comme vous devez le faire pour tout médicament ou dispositif d'injection, gardez ce produit hors de la portée des enfants.

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Votre médecin, votre pharmacien ou une infirmière sont les personnes les mieux placées pour vous fournir des renseignements sur votre état et votre traitement. Si vous avez d'autres questions ou préoccupations, n'hésitez pas à leur en faire part.

Ce document peut être consulté sur Internet à l'adresse suivante : www.sanofi.ca.

Vous pouvez aussi obtenir ce document imprimé en gros caractères en communiquant avec le promoteur, sanofi-aventis Canada Inc., au : 1-888-8LANTUS (1-888-852-6887).

La taille des gros caractères peut être davantage agrandie en cas de besoin.

sanofi-aventis Canada Inc.
Laval (Québec) H7V 0A3

Ce dépliant a été rédigé par sanofi-aventis Canada Inc.

Dernière révision : 10 juillet 2015

IMPORTANT : À LIRE ATTENTIVEMENT

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

LANTUS® en stylo injecteur jetable prérempli SoloSTAR® insuline glargine (ADN recombiné)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit publiée à la suite de l'approbation de LANTUS pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de LANTUS. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre professionnel de la santé.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :
LANTUS [insuline glargine injectable (ADN recombiné)] est un analogue de l'insuline humaine obtenu par recombinaison génétique. Cet agent hypoglycémiant à action prolongée doit être administré par voie sous-cutanée (sous la peau) 1 seule fois par jour. LANTUS est indiqué dans le traitement des patients de plus de 17 ans atteints de diabète de type 1 ou de type 2 devant prendre de l'insuline basale (à action prolongée) afin de maîtriser leur glycémie. LANTUS est aussi indiqué dans le traitement des enfants (> 6 ans) atteints de diabète de type 1 devant prendre de l'insuline basale (à action prolongée) afin de maîtriser leur glycémie.

Effets de ce médicament :
L'insuline est une hormone produite par le pancréas, une glande volumineuse située près de l'estomac. Cette hormone est indispensable à la bonne utilisation de la nourriture par votre organisme, en particulier des sucres. Le diabète se manifeste soit quand votre pancréas est incapable de produire une quantité suffisante d'insuline pour répondre aux besoins de votre organisme, soit lorsque votre organisme est incapable d'utiliser l'insuline que vous produisez normalement correctement.

Quand votre organisme ne produit plus une quantité suffisante d'insuline, il faut lui en fournir de l'extérieur, et c'est pourquoi vous devez recevoir des injections d'insuline. LANTUS est un produit semblable à l'insuline produite par votre organisme.

Les injections d'insuline, telles que LANTUS, jouent un rôle clé dans le contrôle de votre diabète. En plus d'une bonne insulinothérapie, il est important de maintenir un mode de vie sain : cela comprend une alimentation équilibrée, faire de l'exercice ou toute autre activité physique de façon régulière, soigneusement surveiller votre glycémie et suivre les recommandations de votre professionnel de santé. Ces gestes simples complémenteront votre insulinothérapie et vous aideront au final à garantir un meilleur contrôle de votre diabète.

On vous a expliqué comment vérifier régulièrement votre taux de sucre dans le sang et/ou dans l'urine. Il est très important de le vérifier encore plus souvent lorsque vous changez d'insuline ou que vous modifiez votre dose d'insuline. Si vos analyses de sang indiquent régulièrement des taux de sucre plus bas ou plus élevés que la normale, ou encore, si vos analyses d'urine révèlent la présence de glucose de façon répétée, cela signifie que votre diabète n'est pas bien maîtrisé; vous devez donc en informer votre professionnel de la santé.

Les injections d'insuline jouent un rôle important dans le maintien de la maîtrise de votre diabète. Cependant, votre mode de vie – votre régime alimentaire, la surveillance rigoureuse de votre taux de sucre dans le sang, la pratique d'exercices ou d'activités physiques planifiées – de même que le respect des recommandations de votre professionnel de la santé contribuent aussi, avec l'insuline, à maîtriser votre diabète.

Gardez toujours à portée de la main une provision d'insuline ainsi qu'une seringue et une aiguille. Portez toujours un bracelet d'identification médicale indiquant que vous êtes diabétique et ayez avec vous des renseignements sur votre diabète pour vous assurer de recevoir les soins appropriés en cas de complications lorsque vous êtes en déplacement.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :
N'utilisez pas LANTUS :

- si vous êtes allergique à ce médicament ou à l'un des ingrédients qui entrent dans la composition de ce produit ou de son contenant;
- si vous souffrez d'acidocétose diabétique; ou
- pour des injections par voie intraveineuse ou intramusculaire.

Ingrédient actif :
L'ingrédient actif contenu dans LANTUS est l'insuline glargine (ADN recombiné).

Ingrédients non médicinaux importants :
Les stylos injecteurs LANTUS SoloSTAR de 3 mL contiennent également les ingrédients non médicinaux suivants : zinc, m-crésol, glycérine à 85 %, eau et acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium pour ajuster le pH.

Forme posologique :
LANTUS est présenté sous forme de solution injectable (100 U/mL) et est offert en stylos injecteurs jetables préremplis SoloSTAR de 3 mL, boîte de 5.

LANTUS est également offert dans les formats suivants :

- Fioles de 10 mL.
- Cartouches de 3 mL, boîte de 5, à utiliser seulement avec les stylos injecteurs ClikSTAR et JuniorSTAR.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus souvent associé à l'insuline, y compris LANTUS.
- La surveillance de la glycémie est recommandée chez tous les patients atteints de diabète.
- Une réaction hypoglycémique ou hyperglycémique non corrigée peut provoquer une perte de conscience, le coma ou la mort.
- Toute modification apportée à un traitement par l'insuline doit se faire avec prudence et seulement sous surveillance médicale.
- L'administration de LANTUS par voie intraveineuse ou intramusculaire n'est pas indiquée.
- **On ne doit pas mélanger LANTUS avec une autre insuline ni le diluer dans une autre solution, car le médicament pourrait ne pas produire l'effet voulu.**
- On ne doit administrer l'insuline que si la solution est claire, incolore, et qu'aucune particule solide ne colle aux parois de la fiole ou de la cartouche.

Il pourrait être nécessaire d'ajuster la posologie d'un traitement antidiabétique oral concomitant.

La prise d'un médicament de la classe des thiazolidinediones (comme la rosiglitazone et la pioglitazone), seul ou en association avec d'autres antidiabétiques (dont l'insuline), peut entraîner une insuffisance cardiaque et une enflure des membres inférieurs. Communiquez sans tarder avec votre médecin si vous prenez l'un de ces médicaments et que vous éprouvez des symptômes tels qu'un essoufflement, de la fatigue, une intolérance à l'effort ou une enflure des membres inférieurs.

On a signalé la survenue d'erreurs liées au traitement médicamenteux impliquant l'administration accidentelle d'autres préparations d'insuline, notamment des insulines à courte durée d'action, plutôt que d'insuline glargine. Afin d'éviter que de telles erreurs surviennent, il faut vérifier le nom de l'insuline sur l'étiquette du produit avant toute injection.

L'hypokaliémie (faible taux de potassium) constitue un effet indésirable éventuel de tous les types d'insuline. Vous risquez d'être exposé(e) à un plus haut risque d'hypokaliémie si vous prenez des médicaments pour faire baisser le taux de potassium ou si vous perdez du potassium en raison d'autres causes (p. ex., la diarrhée). Parmi les symptômes d'hypokaliémie, on compte les suivants : fatigue, faiblesse ou spasmes musculaires, constipation, fourmillements ou engourdissement, sensation de battements de cœur sautés ou palpitations.

Si vous souffrez d'une rétinopathie diabétique (affection touchant la rétine de l'œil) et que vous présentez un changement important de la glycémie, la rétinopathie pourrait s'aggraver de façon temporaire. Discutez-en avec votre médecin.

Consultez votre professionnel de la santé AVANT d'utiliser LANTUS si :

- vous prévoyez devenir enceinte, vous êtes enceinte ou vous allaitez votre bébé;
- vous prenez un autre médicament, quel qu'il soit.

INTERACTIONS AVEC LE MÉDICAMENT

Certains médicaments, y compris les produits en vente libre, et certains suppléments alimentaires (comme les vitamines) peuvent modifier les effets de l'insuline. Votre dose d'insuline ou d'autres médicaments pourrait devoir être modifiée après consultation avec votre professionnel de la santé si vous prenez l'un de ces produits. Lisez la section « Utilisation appropriée de ce médicament » ci-dessous pour connaître les interactions médicamenteuses possibles avec l'insuline.

DIRECTIVES D'EMPLOI

Votre médecin vous a prescrit le type d'insuline qui lui semblait le mieux pour vous. N'UTILISEZ JAMAIS UNE AUTRE PRÉPARATION D'INSULINE, À MOINS QUE VOTRE MÉDECIN NE VOUS LE RECOMMANDE.

LANTUS est une solution claire qui ressemble à certaines insulines à courte durée d'action. Vérifiez toujours le nom de l'insuline sur vos étiquettes d'emballage et de fioles que vous récupérez à la pharmacie pour vous assurer qu'il s'agit bien de la même que celle prescrite par votre médecin.

SUIVEZ EXACTEMENT LES DIRECTIVES DE VOTRE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ SUR LA BONNE UTILISATION DU STYLO INJECTEUR SOLOSTAR POUR :

- **ÉVITER LA CONTAMINATION ET LES RISQUES D'INFECTION;**
- **ET OBTENIR UNE DOSE EXACTE.**

NE PARTAGEZ JAMAIS VOS STYLOS INJECTEURS, VOS CARTOUCHES, VOS SERINGUES ET VOS AIGUILLES AVEC UNE AUTRE PERSONNE.

Préparation de l'injection

1. Pour éviter les erreurs lorsque vous prenez votre médicament, vérifiez le nom de l'insuline sur l'étiquette du stylo injecteur SoloSTAR afin d'être sûr d'avoir la bonne insuline.
2. Examinez la solution LANTUS. Elle doit être claire et incolore, exempte de particules visibles. Ne l'utilisez pas si vous notez quoi que ce soit d'inhabituel dans son aspect.
3. Assurez-vous que l'insuline est à la température ambiante avant de l'injecter pour réduire au minimum le risque d'irritation locale au point d'injection.

4. Lavez-vous les mains.
5. Il n'est pas nécessaire d'agiter le stylo injecteur SoloSTAR ou de le faire rouler entre vos mains avant d'utiliser la solution.
6. Retirez le capuchon protecteur.
7. Suivez les instructions fournies avec le stylo injecteur SoloSTAR pour l'insertion et le changement de l'aiguille.
8. Vérifiez s'il y a des bulles d'air dans le stylo injecteur SoloSTAR. Si oui, tentez de les faire disparaître en suivant les instructions fournies avec le stylo injecteur SoloSTAR.
9. **Suivez les instructions fournies avec le stylo injecteur SoloSTAR pour effectuer un test de sécurité.**
10. Sélectionnez la dose adéquate de LANTUS sur le stylo injecteur SoloSTAR en suivant le mode d'emploi.
11. Il n'y a pas de différence d'absorption de LANTUS que celui-ci soit injecté dans la région abdominale, les cuisses ou la partie supérieure des bras. Cependant, on doit veiller à faire la rotation des points d'injection dans une même région d'administration (abdomen, cuisses, fesses ou partie supérieure des bras) d'une injection à l'autre.
12. Désinfectez le point d'injection avec un tampon imbibé d'alcool.
13. Pincez doucement la peau et insérez l'aiguille du stylo injecteur SoloSTAR comme vous l'a montré le médecin ou le conseiller en diabétologie.
14. Pour injecter LANTUS, suivez les instructions fournies avec le stylo injecteur SoloSTAR.
15. Comptez lentement jusqu'à 10 avant de retirer l'aiguille de votre peau, puis maintenez une pression sur la peau durant quelques secondes. NE FROTTEZ PAS LA RÉGION D'INJECTION.
16. Retirez l'aiguille du stylo injecteur SoloSTAR après chaque injection conformément aux instructions fournies avec le stylo injecteur SoloSTAR. Jetez l'aiguille de façon sécuritaire. Ne réutilisez pas l'aiguille.

Le fait d'injecter l'insuline au mauvais endroit ou de la mauvaise façon peut provoquer une hypoglycémie ou une hyperglycémie. Par exemple, l'injection de l'insuline directement dans un vaisseau sanguin (veine ou artère) peut causer une hypoglycémie. Si celle-ci passe inaperçue ou n'est pas traitée, elle peut être suivie d'une hyperglycémie, car LANTUS n'ayant pas été déposé sous la peau, l'absorption sera immédiate et non pas retardée.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie
La posologie de LANTUS doit être adaptée à votre cas et établie selon les recommandations de votre professionnel de la santé, en fonction de vos besoins. Vous pouvez utiliser LANTUS à n'importe quel moment de la journée, mais à la même heure chaque jour.

Bien des facteurs peuvent influer sur la dose de LANTUS que vous prenez habituellement, notamment les changements apportés à votre alimentation, à vos activités physiques ou à votre horaire de travail. Suivez rigoureusement les instructions de votre professionnel de la santé. N'hésitez pas à le consulter si vous constatez que vos besoins en insuline changent de façon marquée.

Voici certaines des circonstances susceptibles de modifier la dose d'insuline dont vous pourriez avoir besoin, ou d'exiger une surveillance plus rigoureuse des analyses de sang ou d'urine.

Maladie
La maladie, surtout si elle s'accompagne de nausées et de vomissements, de diarrhée et/ou de fièvre, peut modifier vos besoins en insuline. Même si vous ne mangez pas, vous avez besoin d'insuline. Vous devriez établir avec votre médecin un schéma d'administration de votre insuline en cas de maladie. Si vous êtes malade, vérifiez plus souvent votre taux de sucre dans le sang ou dans l'urine et appelez votre professionnel de la santé comme on vous l'a conseillé.

Grossesse
Si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, ou encore si vous allaitez, consultez votre professionnel de la santé. Il est particulièrement important pour vous et votre enfant de bien maîtriser votre diabète. Votre glycémie peut être plus difficile à équilibrer si vous êtes enceinte.

Médicaments
Informez toujours le professionnel de la santé qui vous suit des médicaments que vous prenez, que ce soit des médicaments sur ordonnance ou en vente libre. Pour prévenir les interactions entre les médicaments, donnez-lui le nom de tous les produits que vous prenez sans attendre qu'il vous demande s'il y a eu des changements depuis votre dernière visite. Vos besoins en insuline peuvent augmenter si vous prenez des médicaments qui élèvent le taux de sucre dans le sang, comme les contraceptifs (sous forme de comprimés, d'injections et de timbres) ou l'hormonothérapie de remplacement, les corticostéroïdes, les traitements de substitution thyroïdiens et les agents sympathomimétiques (par exemple, décongestionnants et anorexigènes [« coupe-faim »]). À l'inverse, vos besoins en insuline peuvent diminuer si vous prenez des médicaments qui abaissent le taux de sucre dans le sang, comme des hypoglycémiants oraux, des salicylés (par exemple, l'aspirine), des antibiotiques de type sulfamide, des médicaments pour maîtriser la pression sanguine, y compris les inhibiteurs de l'ECA, et certains médicaments pour traiter les troubles psychiatriques, y compris les inhibiteurs de la MAO, les antidépresseurs et les médicaments contre l'anxiété.

L'alcool ainsi que certains médicaments tels que les bêtabloquants (médicaments utilisés pour maîtriser la pression sanguine, les arythmies cardiaques, les palpitations ou les maux de tête) peuvent intensifier ou atténuer l'effet hypoglycémiant des insulines. Les signes d'hypoglycémie peuvent aussi être moins prononcés ou absents.

Exercice physique
Si vous changez vos habitudes en ce qui concerne l'exercice physique, parlez-en à votre professionnel de la santé pour adapter vos besoins en insuline. L'exercice peut diminuer les besoins de votre corps en insuline pendant l'activité même, mais aussi quelque temps après. Comme dans le cas de toutes les insulines, le taux d'absorption et donc la durée d'action peuvent être modifiés par l'exercice physique et d'autres variables.

Voyage
Si vous prévoyez traverser des fuseaux horaires, consultez votre professionnel de la santé pour savoir si vous devez modifier vos doses d'insuline. Il serait prudent d'avoir des réserves d'insuline et de matériel d'injection quand vous partez en voyage.

Dose oubliée :
L'oubli d'une dose de LANTUS ou **l'administration d'une quantité insuffisante d'insuline** peut entraîner une augmentation excessive de votre taux de sucre dans le sang (hyperglycémie). Vérifiez fréquemment votre taux de sucre dans le sang. Lisez la section « Effets secondaires et mesures à prendre » ci-dessous pour savoir ce que vous devez faire pour traiter l'hyperglycémie.

Ne doublez pas la dose suivante pour compenser la dose oubliée.

Surdose :
L'injection d'une dose trop élevée de LANTUS peut entraîner une baisse excessive de votre taux de sucre dans le sang (hypoglycémie). Vérifiez fréquemment votre taux de sucre dans le sang. Pour prévenir l'hypoglycémie, vous devez généralement consommer davantage d'aliments et vérifier votre taux de sucre dans le sang. Lisez la section « Effets secondaires et mesures à prendre » ci-dessous pour savoir ce que vous devez faire pour traiter l'hypoglycémie.

L'administration d'une quantité excessive d'insuline par rapport à l'apport alimentaire, à la dépense énergétique, ou aux deux à la fois, risque d'entraîner de l'hypoglycémie.

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

PROBLÈMES FRÉQUENTS LIÉS AU DIABÈTE

Hypoglycémie (réaction à la prise d'insuline)

L'hypoglycémie (quantité insuffisante de glucose dans le sang) est l'un des effets secondaires les plus fréquents chez les utilisateurs d'insuline. Des symptômes d'hypoglycémie peuvent apparaître dans les cas suivants :

- si vous êtes malade, si vous éprouvez du stress ou des troubles émotionnels);
- si vous vous injectez par erreur une dose plus élevée d'insuline;
- si vous avez mal utilisé le dispositif d'injection ou si celui-ci ne fonctionne pas correctement;
- si votre apport alimentaire est insuffisant ou si vous avez sauté un repas;
- si vous avez fait un exercice physique plus intense qu'à l'habitude;
- si vous utilisez une nouvelle sorte d'insuline ou suivez un nouvel horaire d'administration;
- si vous prenez de nouveaux médicaments (sur ordonnance ou en vente libre), des produits naturels, des vitamines ou des drogues illicites.

Les symptômes d'une hypoglycémie légère ou modérée peuvent se manifester subitement. Ils comprennent les suivants :

- comportement anormal (anxiété, irritabilité, agitation, difficultés à se concentrer, modifications de la personnalité, modifications de l'humeur, confusion ou nervosité);
- fatigue;
- fourmillements aux mains, aux pieds, aux lèvres ou à la langue;
- tremblements;
- démarche instable;
- étourdissements, sensation ébrieuse ou somnolence;
- maux de tête;
- vision trouble;
- troubles de l'élocution;
- palpitations (accélération du rythme cardiaque);
- sueurs froides;
- pâleur;
- cauchemars ou troubles du sommeil;
- nausées;
- sensation de faim.

Une hypoglycémie légère ou modérée peut être corrigée en prenant des aliments ou des liquides qui contiennent du sucre. Vous devriez toujours avoir sur vous une source de sucre rapidement assimilable, comme des bonbons, du jus ou des comprimés de glucose clairement étiquetés à cette fin. Communiquez avec votre professionnel de la santé pour connaître les proportions appropriées de glucides à prendre.

Parmi les signes d'une hypoglycémie grave, on compte les suivants :

- désorientation;
- convulsions;
- perte de conscience;
- crises d'épilepsie.

Les hypoglycémies graves peuvent nécessiter l'intervention d'une autre personne. Les personnes inconscientes ou incapables de prendre du sucre par voie orale devront recevoir une injection de glucagon ou être traitées au moyen de glucose par voie intraveineuse administré par du personnel médical. Des réactions graves, voire la mort, peuvent survenir faute d'intervention immédiate du personnel médical.

Les symptômes avant-coureurs de l'hypoglycémie peuvent être différents, moins prononcés ou même carrément absents chez les patients dont le taux de sucre s'est nettement amélioré, chez les personnes âgées, chez les patients ayant une neuropathie diabétique, un diabète depuis longtemps ou encore prenant aussi certains autres médicaments. De telles situations peuvent provoquer une hypoglycémie grave (et même une perte de conscience) avant que les symptômes apparaissent.

Certaines personnes ne peuvent reconnaître les signes annonciateurs lorsque leur taux de sucre dans le sang devient

trop faible. Souvent, les premiers signes sont de la confusion ou la perte de conscience. Des programmes éducatifs et comportementaux, y compris une formation de sensibilisation au taux de glucose dans le sang, peuvent aider à améliorer votre capacité à détecter une hypoglycémie et à réduire la fréquence d'hypoglycémie grave.

Si vous êtes incapable de reconnaître les premiers symptômes d'hypoglycémie, vous risquez de ne pas pouvoir prendre les mesures nécessaires pour éviter une hypoglycémie plus grave. Soyez attentif aux différents types de symptômes indicateurs d'une hypoglycémie. Les patients qui sont victimes d'une hypoglycémie sans signes avant-coureurs doivent surveiller leur glycémie plus souvent, surtout avant de s'engager dans des activités comme la conduite automobile ou d'utiliser des appareils mécaniques. Si votre glycémie est inférieure à votre glycémie à jeun normale, vous devriez envisager de consommer des aliments ou des boissons qui contiennent du sucre pour corriger votre état.

D'autres personnes peuvent développer une hypoglycémie pendant la nuit : c'est ce qu'on appelle une hypoglycémie nocturne. C'est assez fréquent et cela dure plus de 4 heures. Puisque la personne est habituellement endormie lorsque cela se produit, l'hypoglycémie nocturne peut passer inaperçue, ce qui entraîne un risque accru d'hypoglycémie grave par rapport à la journée. Pour aider à réduire vos risques d'hypoglycémie nocturne asymptomatique, votre médecin peut vous demander de surveiller régulièrement votre glycémie au cours de la nuit.

Si vous avez souvent des épisodes d'hypoglycémie, si vous avez de la difficulté à reconnaître les symptômes avant-coureurs ou si votre diabète s'aggrave, vous devriez consulter votre professionnel de la santé pour discuter des modifications que vous pourriez apporter à votre traitement, à votre régime alimentaire ou à votre programme d'exercice pour vous aider à prévenir ces épisodes.

Hyperglycémie
Une hyperglycémie (quantité excessive de glucose dans le sang) peut se produire si votre corps ne reçoit pas une quantité suffisante d'insuline.
L'hyperglycémie peut survenir dans les cas suivants :

- si vous êtes malade, si vous éprouvez du stress ou des troubles émotionnels);
- si vous n'avez pas pris votre dose d'insuline ou si vous avez pris une dose d'insuline inférieure à celle recommandée par votre professionnel de la santé;
- si vous avez mal utilisé le dispositif d'injection ou si celui-ci ne fonctionne pas correctement;
- si vous avez mangé plus que d'habitude;
- si vous utilisez une nouvelle sorte d'insuline ou suivez un nouvel horaire d'administration;
- si vous prenez de nouveaux médicaments (sur ordonnance ou en vente libre), des produits naturels, des vitamines ou des drogues illicites.

Parmi les symptômes d'hyperglycémie, on compte les suivants :

- confusion ou somnolence;
- grande soif;
- diminution de l'appétit, nausées ou vomissements;
- accélération du rythme cardiaque;
- envie fréquente d'uriner ou déshydratation (quantité insuffisante de liquide dans l'organisme);
- vision floue;
- peau sèche et rouge;
- odeur acétonique de l'haleine.

L'hyperglycémie peut être légère ou grave. Elle peut **dégénérer, le taux de sucre continuant d'augmenter, en acidocétose diabétique et causer une perte de conscience et la mort.**

Acidocétose diabétique

Les premiers symptômes de l'acidocétose diabétique se manifestent habituellement en quelques heures ou quelques jours. Lors d'une acidocétose, l'analyse d'urine révèle un taux élevé de glucose et d'acétone.

Parmi les symptômes de l'acidocétose diabétique, on compte les suivants :

Premiers symptômes :

- somnolence;
- rougeur du visage;
- soif;
- perte d'appétit;
- haleine fruitée;
- respiration profonde et rapide;
- douleur abdominale (dans la région de l'estomac).

Symptômes graves :

- respiration bruyante;
- pouls rapide.

L'hyperglycémie prolongée ou l'acidocétose diabétique peuvent causer ce qui suit :

- nausées;
- vomissements;
- déshydratation;
- perte de conscience;
- mort.

L'hyperglycémie grave ou continue ou l'acidocétose diabétique commandent une évaluation et un traitement rapides par votre professionnel de la santé. LANTUS ne doit pas être utilisé pour traiter l'acidocétose diabétique. Il faut faire savoir aux personnes qui vous soignent que vous prenez une insuline à action prolongée. Les autres médicaments que vous utilisez pour traiter votre diabète doivent aussi leur être mentionnés.

Réactions allergiques

Dans de rares cas, il se peut qu'un patient soit allergique à l'insuline. Les allergies graves à l'insuline peuvent mettre votre vie en danger. Si vous pensez faire une réaction allergique, obtenez immédiatement de l'aide médicale.

Parmi les signes d'allergie à l'insuline, on compte les suivants :

- éruption cutanée sur tout le corps;
- essoufflement;
- respiration sifflante (difficulté à respirer);
- pouls rapide;
- sudation;
- chute de la tension artérielle.

Réactions cutanées possibles au point d'injection

L'injection d'insuline peut causer les réactions cutanées suivantes au point d'injection :

- petite dépression de la peau (lipoatrophie);
- épaississement de la peau (lipohypertrophie);
- rougeur, enflure ou démangeaisons.

Dans certains cas, ces réactions peuvent être attribuables à d'autres facteurs que l'insuline, par exemple à la présence de substances irritantes pour la peau dans l'agent désinfectant ou à une technique d'injection inadéquate. Vous pouvez réduire le risque de présenter une réaction au point d'injection en changeant de site chaque fois que vous vous faites une injection. Consultez votre professionnel de la santé en cas de réaction locale au point d'injection.

Cette liste d'effets indésirables n'est pas complète. Si vous éprouvez des effets imprévus pendant que vous prenez LANTUS, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- En ligne sur MedEffet (http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php);
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur et en le faisant parvenir par :
  - télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
  - la poste à : Programme Canada Vigilance
    Santé Canada
    Indice postal 0701E
    Ottawa (Ontario) K1A 0K9

  Des étiquettes préaffranchies et le formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur sont disponibles sur MedEffet (http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php);

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Stylos injecteurs SoloSTAR (emballage intact) :
Les stylos injecteurs LANTUS SoloSTAR qui n'ont pas été ouverts doivent être conservés au réfrigérateur, à une température se situant entre 2 et 8 °C. Garder LANTUS à l'abri des sources directes de chaleur et de lumière. Les stylos injecteurs LANTUS SoloSTAR ne doivent pas être gardés au congélateur ni exposés au gel. Si le stylo injecteur LANTUS SoloSTAR gèle ou qu'il est exposé à une chaleur excessive, il doit être jeté.

Stylos injecteurs SoloSTAR (en cours d'utilisation) :
Les stylos injecteurs LANTUS SoloSTAR ouverts en cours d'utilisation ne doivent pas être réfrigérés, mais plutôt conservés jusqu'à 28 jours à une température se situant entre 15 et 30 ºC, pourvu qu'ils soient gardés à l'abri de la chaleur et de la lumière directes et que la température ne dépasse pas 30 °C. Si le stylo injecteur LANTUS SoloSTAR contient encore de l'insuline après 28 jours ou qu'il est exposé à une chaleur excessive, il doit être jeté.

Les stylos injecteurs LANTUS SoloSTAR qui ont été ouverts ne doivent pas être gardés au congélateur ni exposés au gel. Si les stylos injecteurs LANTUS SoloSTAR gèlent, ils doivent être jetés.

N’utilisez pas un stylo injecteur SoloSTAR dont la date de péremption indiquée sur l’étiquette est dépassée ou si la solution qu’il contient est trouble ou présente des particules.

Comme vous devez le faire pour tout médicament ou dispositif d’injection, gardez ce produit hors de la portée des enfants.

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Votre médecin, votre pharmacien ou une infirmière sont les personnes les mieux placées pour vous fournir des renseignements sur votre état et votre traitement. Si vous avez d’autres questions ou préoccupations, n’hésitez pas à leur en faire part.

Ce document peut être consulté sur Internet à l’adresse suivante : www.sanofi.ca.

Vous pouvez aussi obtenir ce document imprimé en gros caractères en communiquant avec le promoteur, sanofi-aventis Canada Inc., au : 1-888-8LANTUS (1-888-852-6887).

La taille des gros caractères peut être davantage agrandie en cas de besoin.

sanofi-aventis Canada Inc.
Laval (Québec) H7V 0A3

Ce dépliant a été rédigé par sanofi-aventis Canada Inc.

Dernière révision : 10 juillet 2015